

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年1 月16 日 (16.01.2003)

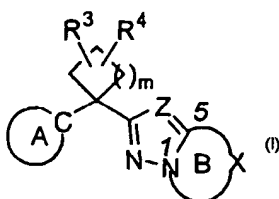
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/004497 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 487/04, A61K 31/4188, 31/519, 31/53, 31/5377, 31/551, 31/541, A61P 1/00, 1/16, 3/10, 7/00, 7/06, 11/02, 13/12, 17/06, 19/02, 21/04, 29/00, 37/00, 37/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/06769
- (22) 国際出願日: 2002 年7 月4 日 (04.07.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-204839 2001 年7 月5 日 (05.07.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中平 博之 (NAKAHIRA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒665-0804 兵庫県宝塚市雲雀丘山手1丁目6-44 Hyogo (JP). 曽根 俊彦 (SONE, Toshihiko) [JP/JP]; 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町4-15-220 Hyogo (JP). 方遼 均 (HOCHIGAI, Hitoshi) [JP/JP]; 〒569-0857 大阪府高槻市玉川1丁目9-1-503 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規複素環化合物



(57) Abstract: A heterocyclic compound represented by the formula (1): (1) (wherein m is an integer of 0 to 2; X forms an optionally substituted, saturated or unsaturated, heterocycle (B) in cooperation with the 1-position nitrogen atom and 5-position carbon atom of the adjacent heterocycle; Z represents nitrogen or optionally substituted carbon; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, etc.; and ring A represents an (un)substituted, mono- or bicyclic, aromatic carbocycle or an (un)substituted, 5- to 12-membered, monocyclic or fused, aromatic heterocycle) or a pharmaceutically acceptable salt of the compound.

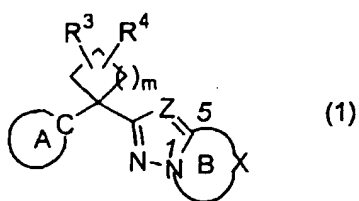
[続葉有]

WO 03/004497 A1



(57) 要約:

式 (1) :



(式中、 $m$ は0～2の整数を表し、 $X$ は隣接する複素環の1位の窒素原子および5位の炭素原子と共に飽和または不飽和結合を有する複素環 $B$ を形成してなり、その複素環は置換基を有していてもよく、 $Z$ は窒素原子、または置換基を有していてもよい炭素原子を表し、 $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子などを表し、そして、環 $A$ は置換もしくは無置換の単環式または2環式芳香族炭素環 (aromatic carbocycle) または置換もしくは無置換の5～12員の単環または縮合芳香族複素環 (aromatic heterocycle) を表す。)

で表される複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

## 明 細 書

## 新規複素環化合物

## 5 技術分野

本発明は、新規な複素環化合物に関する。詳しくは、免疫応答の異常亢進を伴う疾患の治療薬として有効な複素環化合物に関する。

## 背景技術

生体は、外部からの異物、微生物などの侵入に対して、防御機構を持っている。  
10 すなわち免疫とは、自己と非自己を判別し、自己の生体機能を守るために、「非自己」を攻撃する、生体に必要な反応である。炎症は、このような細菌やウイルスの感染などに対する自己防衛反応の結果生じ、外敵の侵入による異常を解消し、生体機能の回復を図るために、生体にとって必要なものである。しかし、それが過度になると、2次的に痛み、発熱などの種々の障害をもたらす。

15 免疫応答の異常亢進による疾患は、本来生体に害を及ぼさないものに対し、自己防衛反応を示す疾患である。たとえば、本来、生体に害を及ぼさない、環境由来のものに対して免疫応答反応を起こしてしまう、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎等）、自己の構成物に対して免疫応答反応を起こしてしまう、自己免疫疾患（潰瘍性大腸炎、慢性関節リウマチ、多発性硬化症等）等が挙げられる。これらの疾患において、炎症は重大な障害となっている。

また、臓器や皮膚移植時に、移植片は通常免疫応答により拒絶される。このため移植時には薬剤によって免疫応答を抑制する必要がある。

25 上記の、免疫応答の異常亢進を伴う疾患の要因としては、リンパ球の活性化の異常、免疫統御系の異常等が挙げられるが、発症のメカニズムについてはよくわかっていない点も多い。

免疫応答の異常亢進を伴う疾患の中でも、自己免疫疾患は、病因が不明であり、決め手となる薬剤が無い状況にあるが、現在二次的な炎症を抑える薬剤として抗炎症剤が、また、免疫応答の異常をコントロールする薬剤として免疫抑制剤が用

いられている。

抗炎症剤としては、糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド等のステロイド性抗炎症剤、インドメタシン、イブプロフェン等の非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）等が挙げられる。免疫抑制剤としては、古くから用いられているメソトレキセート等の代謝拮抗剤、シクロスポリン、タクロリムス等のイムノフィリン阻害剤等が用いられている。

ステロイド性抗炎症剤は、炎症に関与する各種メディエーターの産生、遊離、あるいは作用を抑制すると同時に、免疫グロブリン産生を低下させるなど免疫抑制作用をも有する。しかし、副作用として、投薬中止による、症状の増悪、全身倦怠感、もしくは関節痛等のステロイド離脱症候群（リバウンド）、免疫力の低下による易感染、消化性潰瘍、または骨粗鬆症等が挙げられている。

非ステロイド性抗炎症剤は、シクロオキシゲナーゼを阻害し、炎症へのプロスタグランジン類の関与を遮断する薬剤であるが、副作用として、胃腸障害が挙げられている。

メソトレキセート等の代謝拮抗剤は、核酸合成を抑制することによって効果を示すが、副作用として、顆粒球減少、血小板減少、または嘔吐等が挙げられる。

また、イムノフィリン阻害剤は、IL-2および他のサイトカインの発現を抑制する薬剤であるが、副作用として、腎毒性、または易感染等が挙げられる。

上記のように、既存の薬剤は、効果の点で不十分な上、それぞれに問題点があり、より安全な慢性疾患を対象とした治療剤の開発が求められている。

#### 発明の開示

本発明は、免疫応答異常を伴う疾患に有効な、新規な免疫抑制剤を提供することを目的とする。

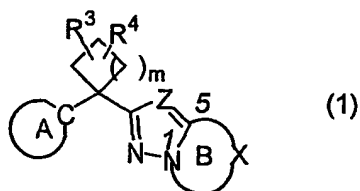
25 (課題を解決するための手段)

本発明者らは、上記課題を解決するために、疾患の原因となる免疫応答反応を制御する化合物を見出すべく、鋭意検討を重ねた結果、新規な複素環化合物が、優れたリンパ球増殖抑制活性を示し、自己免疫疾患をはじめとする免疫応答の異常を伴う疾患の治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。



すなわち、本発明は、

[1] 下記式 (1) :



(式中、 $m$ は0～2の整数を表し、 $X$ は隣接する複素環の1位の窒素原子および5位の炭素原子と共に飽和または不飽和結合を有する複素環 $B$ を形成してなり、該複素環は置換基を有していてもよく、

$Z$ は窒素原子、または置換基を有していてもよい炭素原子を表し、

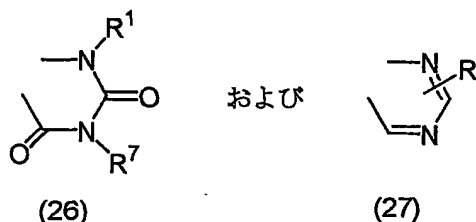
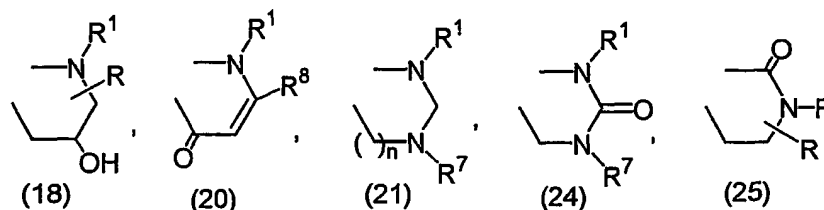
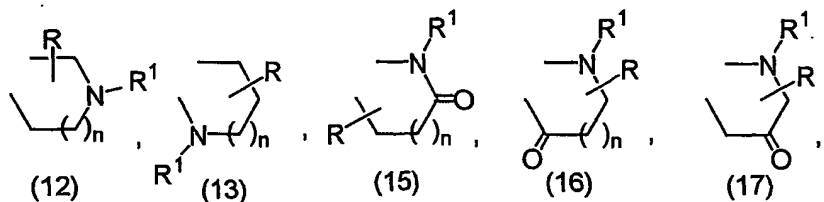
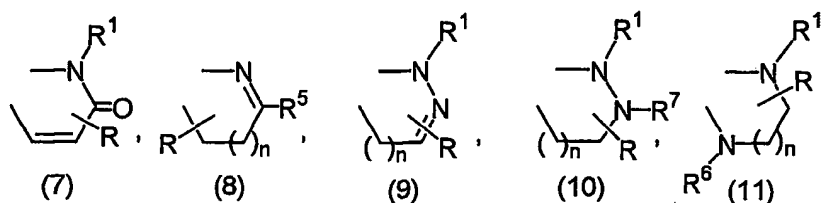
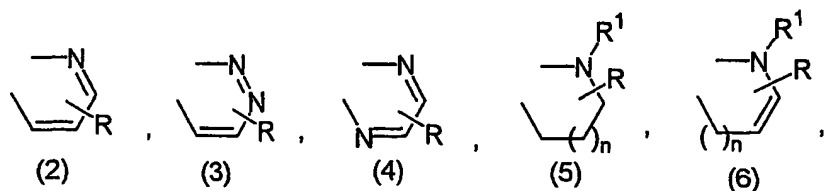
$R^3$ および $R^4$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、または置換もしくは無置換のアルキル基を表し、あるいはこれらが一緒になってオキソ基を形成していてもよく、そして、

環 $A$ は置換もしくは無置換の単環式または2環式芳香族炭素環 (aromatic carbocycle) または置換もしくは無置換の5～12員の単環または縮合芳香族複素環 (aromatic heterocycle) を表す。)

で表される複素環化合物、またはその薬学上許容される塩に関する。

本発明は、また下記[2]～[38]に記載の発明にも関する。

[2] 式(1)において、複素環 $B$ を構成する $X$ が、下記式:

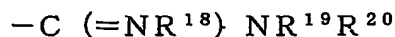


(式中、 $n$ は0～2の整数を表し、

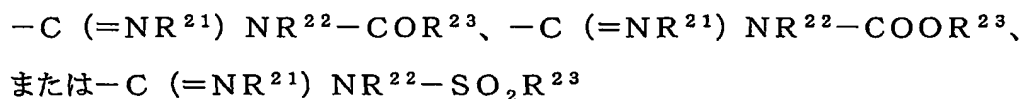
$R^1$ および $R^7$ は同一または異なって、水素原子、 $-R^{15}$ 、 $-COR^{15}$ 、 $-COOR^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$

- 5 (但し、 $R^{15}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロ環基を表す。)、  
 $-CONR^{16}R^{17}$

(但し、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表すか、あるいは $R^{16}$ と $R^{17}$ が、一緒になって、置換もしくは無置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)、

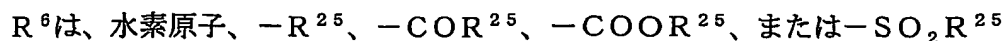


(但し、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表すか、あるいは $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ のうち、任意の2個が一緒になって、置換もしくは無置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)、



(但し、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表し、 $R^{23}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。)を表し、

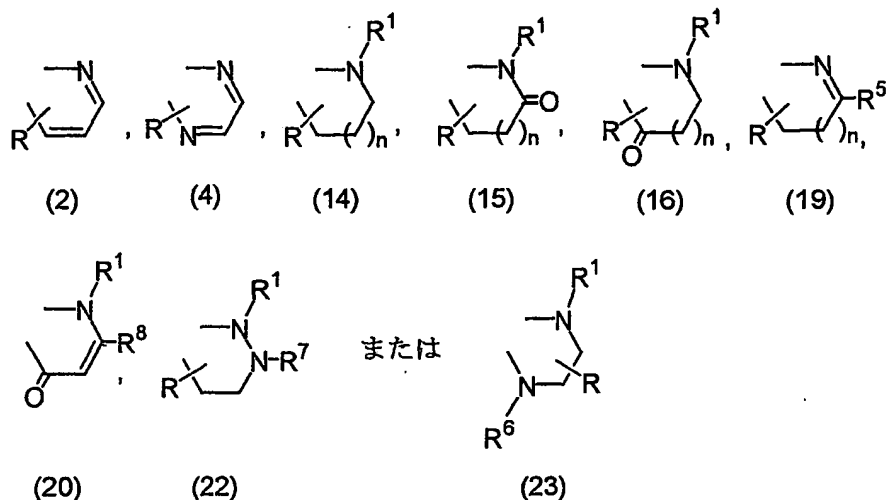
$R^5$ は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、または置換もしくは無置換のアミノ基を表し、



(但し、 $R^{25}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。)を表し、 $R$ は、水素原子または置換基(但し、該置換基は単一、または同一もしくは異なる複数の置換基を表す。)を表し、そして

$R^8$ は、水素原子、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のアルキル基、 $-\text{COOR}^{15}$ 、または  $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$  (但し、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は前記と同義である。)を表す。)で表される基のいずれかである、[1]記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

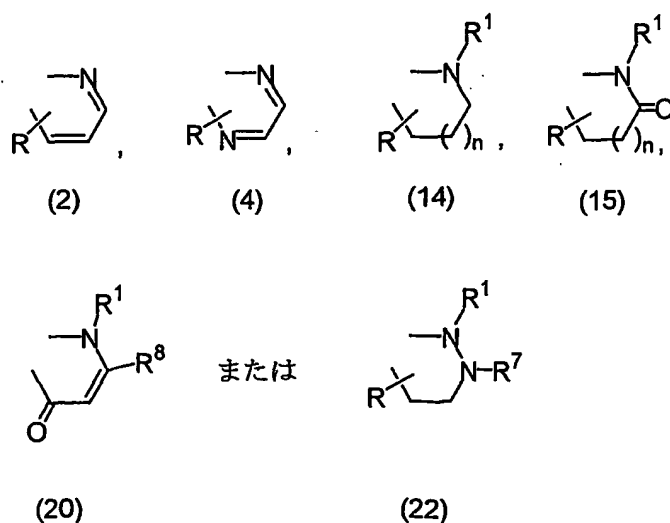
[3] 式(1)において、複素環Bを構成するXが、式:



(式中、 $n$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同義である。)

である[1]記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

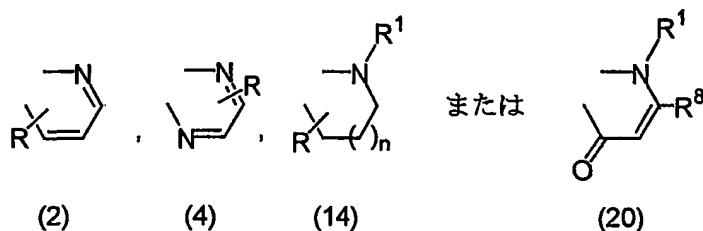
[4] 式(1)において、複素環Bを構成するXが、式:



(式中、 $n$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は前記と同義である。)

である [1] 記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[5] 式 (1) において、複素環 B を構成する X が、式：



(式中、n、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>8</sup>は、前記と同義である。)

5 である [1] 記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[6] 式 (1) において、B 環を構成する X における R が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のヘテロアリー

10 ル基、または置換もしくは無置換のアミノ基である [2] ~ [5] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[7] 式 (1) において、B 環を構成する X における R が、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、または置換もしくは無置換のアミノ基である [2] ~ [5]

15 のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[8] 式 (1) において、Z が窒素原子または  $-CR^2=$  (但し、R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、ハロアルキル基、シアノ基、カルボキシ基、1~2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、1~

20 2 個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を表す。) である、

[1] ~ [7] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[9] 式 (1) における Z 中の R<sup>2</sup> における置換アルキル基、または置換アルケニル基の置換基が、水酸基、カルボキシ基、スルホ基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルホニル基、アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のスル

25

ファモイル基、または置換もしくは無置換のカルバモイル基である [1] ~ [8] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

- 5 [10] 式 (1) において、 $R^3$  および  $R^4$  が、同一または異なって水素原子、またはハロゲン原子である [1] ~ [9] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[11] 式 (1) において、 $R^3$  および  $R^4$  が水素原子である [1] ~ [10] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[12] 式 (1) において、 $m$  が 1 である [1] ~ [11] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

- 10 [13] 式 (1) において、環 A が、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のナフチル基、または、0 ~ 3 個の窒素原子、0 ~ 1 個の酸素原子、および 0 ~ 1 個の硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、単環または 2 環の 5 ~ 10 員の置換もしくは無置換の芳香族複素環である、[1] ~ [12] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

- 15 [14] 式 (1) において、環 A が、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のナフチル基、置換もしくは無置換のピリジル基、置換もしくは無置換のピリミジル基、置換もしくは無置換のピラジル基、置換もしくは無置換のイミダゾリル基、置換もしくは無置換のインドリル基、置換もしくは無置換のイソインドリル基、置換もしくは無置換のキノリル基、置換もしくは無置換のイソキノリル基、置換もしくは無置換のベンゾフリル基、置換もしくは無置換のイソベンゾフリル基、置換もしくは無置換のベンゾチエニル基、置換もしくは無置換のイミダゾピリジル基、または置換もしくは無置換のイソベンゾチエニル基である、[1] ~ [12] のいずれか記載の複素環化合物またはその薬学上許容される塩。

- 25 [15] 式 (1) において、環 A が、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のピリミジル基、置換もしくは無置換のピラジル基、置換もしくは無置換のピリジル基、または置換もしくは無置換のキノリル基である、[1] ~ [12] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

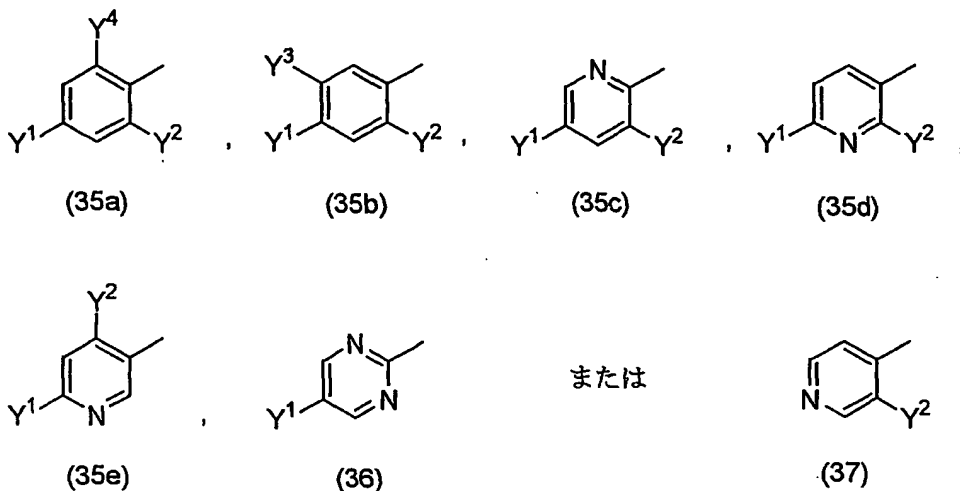
[16] 式 (1) において、環 A が 1 ~ 複数個の置換基で置換されてもよく、

環Aにおける置換基が、同一または異なって、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、置換もしくは無置換のグアニジノ基、置換もしくは無置換のアミジノ基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-OCOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ （但し、 $R^{11}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。））、  
 $-NR^{12}R^{13}$ （但し、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表すか、あるいは $R^{12}$ と $R^{13}$ が一緒になって、置換もしくは無置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。））、  
 $-NR^{14}COR^{11}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、または $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、（但し、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および、 $R^{13}$ は前記と同義であり、 $R^{14}$ は、水素原子、またはアルキル基を表す。）  
 であるか、あるいは環Aの2個の隣り合う置換基が一緒になって、 $-Q^1-(CH_2)_p-Q^2-$ （但し、 $Q^1$ は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、または $-CH_2-$ を表し、 $Q^2$ は、 $-O-$ 、または $-CH_2-$ を表し、 $p$ は1または2の整数を表す。）で  
 あり、上記において、環Aが複数の置換基を有する場合、上記の $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、および $R^{14}$ は、各々の置換基において異なるものを表していてもよい、  
 [1]～[15]のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[17] 式(1)において、環Aが1～3個の置換基で置換されていてもよく、環Aの置換基が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-OCOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{14}COR^{11}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、または $-NR^{12}R^{13}$ （但し、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、および $R^{14}$ は、前記と同義である。）を表すか、あるいは環Aの2個の隣り合う置換基が一緒になって、 $-O-(CH_2)_p-Q^2-$ （但し、 $Q^2$ および $p$ は前

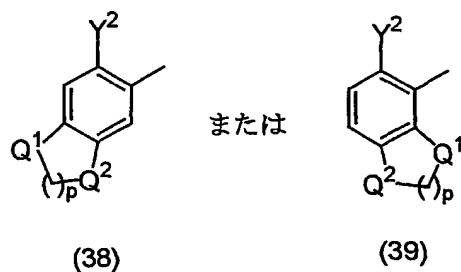
記と同義である。)である[1]～[15]のいずれか記載の複素環化合物またはその薬学上許容される塩。

[18] 式(1)において、環Aが、式：



- 5 (式中、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ は、水素原子、または同一もしくは異なる環Aの置換基を表す。)である[1]～[12]のいずれか記載の複素環化合物またはその薬学上許容される塩。

[19] 式(1)において、環Aが、式：



- 10 (式中、 $p$ 、 $Y^2$ 、 $Q^1$ 、および $Q^2$ は、前記と同義である。)である、[1]～[12]のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

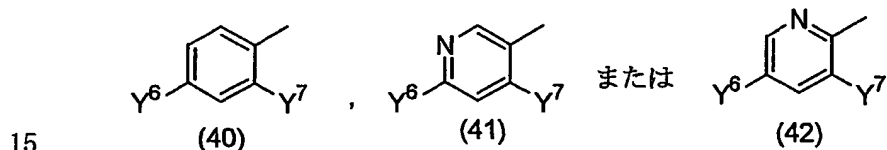
[20] 式(35a)～(35e)、(36)～(39)において、 $Y^1$ が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-R^{31}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-SO_2R^{31}$  (但し、 $R^{31}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。)、または $-NR^{32}R^{33}$  (但し、 $R^{32}$ 、および $R^{33}$ は、同一または異なって、置換



もしくは無置換のアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表すか、あるいは $R^{32}$ および $R^{33}$ が一緒になって、置換または無置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)であり、 $Y^2$ および $Y^4$ が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、  
 5  $-R^{35}$ 、 $OR^{35}$ 、 $-SR^{35}$  (但し、 $R^{35}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。)を表し、 $Y^3$ が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、または  
 10  $OR^{34}$  (但し、 $R^{34}$ は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、またはシクロアルケニル基を表す。)である、[18]または[19]記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[21]  $Y^1$ および $Y^3$ が水素原子である、[18]～[20]のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[22] 式(1)における環Aが、式：

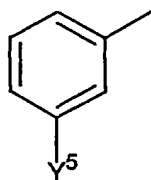


(式中、 $Y^6$ が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-R^{31}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-SO_2R^{31}$  (但し、 $R^{31}$ は、前記と同義である。)、または $-NR^{32}R^{33}$  (但し、 $R^{32}$ および $R^{33}$ は、前記と同義である。)を表し、 $Y^7$ が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、 $-R^{35}$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{35}$ 、 $-COOR^{35}$ 、 $-SO_2R^{35}$ 、 $-NR^{38}COR^{35}$ 、 $-NR^{38}SO_2R^{35}$ 、 $-CONR^{36}R^{37}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{37}$ 、または $-NR^{36}R^{37}$  (但し、 $R^{35} \sim R^{37}$ は、前記と同義である。)を表す。)

20

である[1]～[12]記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[23] 式(1)において、環Aが、式：



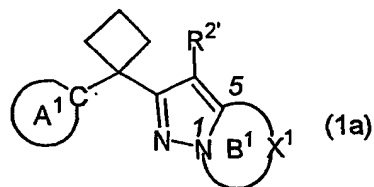
(43)

(式中、 $Y^5$ は置換基を表す。)

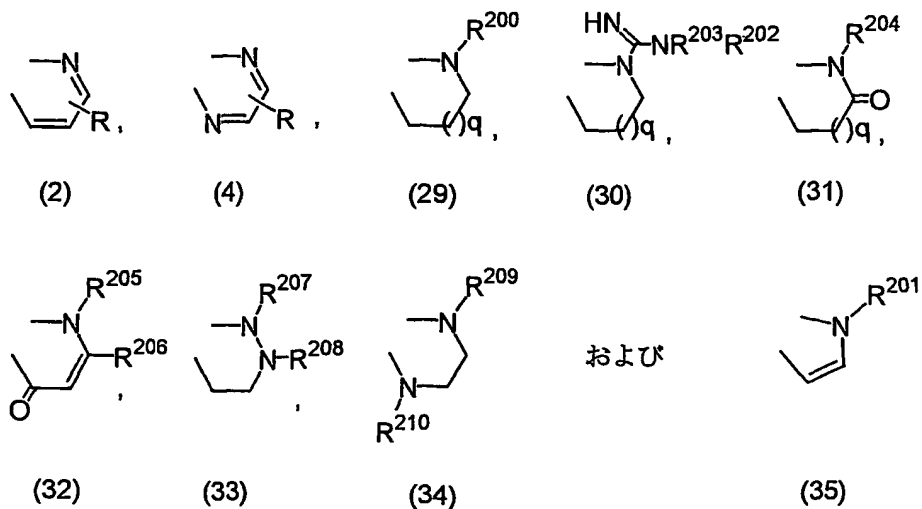
である [1] ~ [12] のいずれか記載の複素環化合物またはその薬学上許容される塩。

- 5 [24] 式 (43) において、 $Y^5$ が、ハロゲン原子、または $-OR^{39}$  (但し、 $R^{39}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。) である [23] 記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

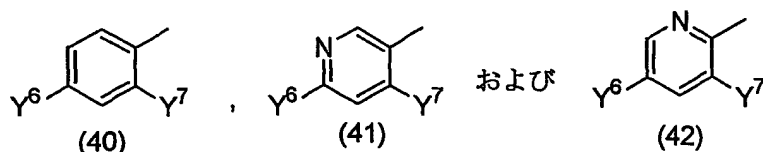
- 10 [25] 下記式 (1a) :



(式中、 $R^{2'}$ は水素原子またはハロゲン原子を表し、複素環 $B^1$ を構成する $X^1$ が、下記式:



(式中、Rは、水素原子または置換基(但し、該置換基は単一、または同一もしくは異なる複数の置換基を表す。)を表し、qは、0～1の整数を表し、  
R<sup>200</sup>、R<sup>201</sup>およびR<sup>209</sup>は、水素原子、-R<sup>15'</sup>、-COR<sup>15'</sup>、-COOR<sup>15'</sup>、  
-SO<sub>2</sub>R<sup>15'</sup>(但し、R<sup>15'</sup>は置換もしくは無置換のアルキルを表す。)、また  
5    は-CONR<sup>16'</sup>R<sup>17'</sup>(但し、R<sup>16'</sup>およびR<sup>17'</sup>は、同一または異なって、水素  
原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、あるいはR<sup>16'</sup>および  
R<sup>17'</sup>は、一緒になって5～7員の単環もしくは2環性の含窒素ヘテロ環を形成  
していてもよい。)を表し、R<sup>202</sup>およびR<sup>203</sup>は、同一または異なって、水素  
10    原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、あるいはR<sup>202</sup>とR<sup>20</sup>  
3が、一緒になって、ピペリジン、ピロリジン(但し、該ピペリジンおよび該ピ  
ロリジンは、水酸基、アルコキシ基、または、炭素数1～4のアルキル基、炭素  
数2～4のアルキルカルボニル基、もしくは炭素数1～4のアルキルスルホニル  
基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。)、モルホリン、  
チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または  
15    ピペラジン(但し、該ピペラジンの4位の窒素原子は炭素数1～4のアルキル基、  
炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、  
または炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。)を形成  
していてもよく、  
R<sup>204</sup>およびR<sup>205</sup>は、水素原子、無置換のアルキル基、または水酸基、カルボ  
20    キシ基、炭素数1～4のアルコキシ基もしくはアミノ基で置換された置換アルキ  
ル基を表し、  
R<sup>206</sup>は、カルボキシ基、ハロアルキル基、アルコキシカルボニル基、置換基を  
有していてもよいカルバモイル基、または置換基を有していてもよいアルキル基  
を表し、そして  
25    R<sup>207</sup>、R<sup>208</sup>およびR<sup>210</sup>は、水素原子、無置換アルキル基、または水酸基も  
しくはアミノ基置換のアルキル基を表す。)のいずれかを表し、そして  
環A<sup>1</sup>は、下記式:



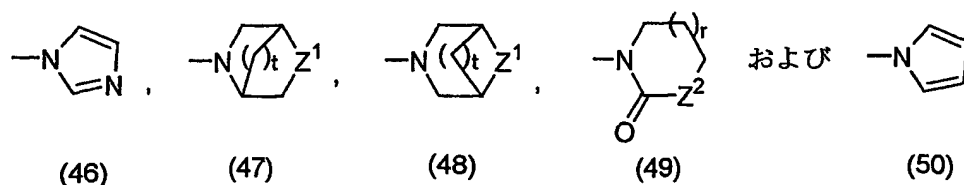
(式中、 $Y^6$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-R^{31}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-SO_2R^{31}$  (但し、 $R^{31}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。)、

または $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-CONR^{32}R^{33}$  (但し、 $R^{32}$ および $R^{33}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルキルカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル基または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表すか、あるいは $R^{32}$ と $R^{33}$ が一緒になって、置換もしくは無置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)を表し、

$Y^7$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、 $-R^{35}$ 、 $-OR^{35}$ 、または $-SR^{35}$  (但し、 $R^{35}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。)を表す。)のいずれかで示される環を表す。)

で表される複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[26] 式(1a)の環 $A^1$ の $Y^6$ において、 $R^{32}$ と $R^{33}$ が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環が、下記式：



(式中、 $Z^1$ は、単結合、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-NH-$ を表し、 $Z^2$ は、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-NH-$ を表し、 $r$ は0~1の整数を表し、 $t$ は0~2の整数を表

す。)

で表されるいずれかの含窒素ヘテロ環であり、

環A<sup>1</sup>のY<sup>6</sup>のR<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、またはR<sup>32</sup>とR<sup>33</sup>が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環の炭素原子もしくは窒素原子が置換されている場合の置換基は、以

5 下の(1)～(6)から選択される1～複数個の基；

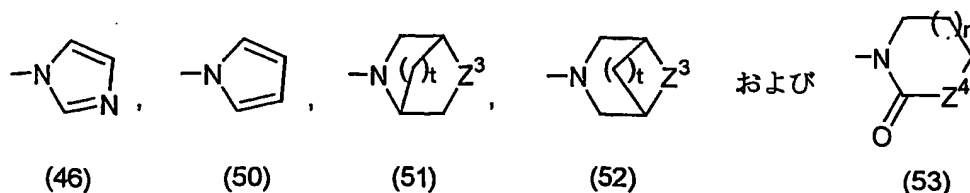
(1) 水酸基およびカルボキシ基、

(2) アリール基、ヘテロアリール基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、および  
10 シクロアルキルアミノ基

(但し、この群の基は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ基、アルキルカルバモイル基または下記(3)のアミノ基で置換されていてもよい。)、

(3) アミノ基

15 (但し、この基は、アリール基、ヘテロアリール基(該アリール基およびヘテロアリール基は水酸基、カルボキシ基、またはアルキル基で置換されていてもよい。)、1～2個の炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよく、該アルキル基、該アルキルカルボニル基、該  
20 アルコキシカルボニル基、および該アルキルスルホニル基はアルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基で置換されていてもよく、あるいは該アミノ基の  
25 2個の置換基が結合して下記式：



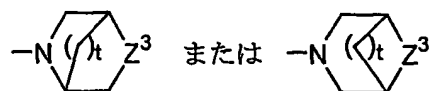
(式中、 $Z^3$ は、単結合、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-NR^{36}-$ を表し、 $Z^4$ は、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-NR^{36}-$ を表し、(但し、 $R^{36}$ は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、または炭素数1～4のアルキルスルホニル基(但し、該アルキル基、該アルキルカルボニル基、該アルキルスルホニル基、または該アルコキシカルボニル基は、水酸基、カルボキシ基、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す。))を表す。)、 $r$ および $t$ は前記と同義であり、

環上の任意の炭素原子は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、アミノ基(但し、該アミノ基は炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、または炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。)、炭素数1～4のアルキル基(但し、該アルキル基は水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい)で置換されていてもよい。)、

で表されるいずれかの含窒素ヘテロ環を形成していてもよい、

#### (4) カルバモイル基

(但し、この基は、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよく、該アルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、または前記(3)のアミノ基で置換されていてもよく、あるいは該アミノ基の2個の置換基が結合して、下記式：



(51)

(52)

(式中、 $Z^3$ および $t$ は前記と同義であり、該環上の任意の炭素原子は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、アミノ基(但し、該アミノ基は炭素数1～4

のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、または炭素数2～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。）、炭素数1～4のアルキル基（但し、該アルキル基は水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）で表される含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。）、

（5）炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、および炭素数1～4のアルキルスルホニル基

（但し、この群の基は、水酸基、アミノ基（但し、該アミノ基は前記（3）におけるアミノ基と同義である。）、カルバモイル基（但し、該カルバモイル基は前記（4）におけるカルバモイル基と同義である。）、アルコキシ基、アリール基、またはヘテロアリール基（但し、該アリール基および該ヘテロアリール基は前記（2）におけるアリール基およびヘテロアリール基と同義である。）で置換されていてもよい。）、

（6） $R^{32}$ と $R^{33}$ が一緒になって形成するヘテロ環の同一炭素原子上の2個の置換基が一緒になって、オキシ基で置換されていてもよいN原子を含んでいてもよい5～6員のスピロ環を形成していてもよい、

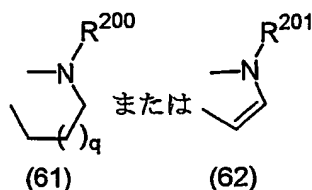
であり、それぞれ任意の炭素原子もしくは窒素原子に置換していてもよく、

そして

環A<sup>1</sup>のY<sup>7</sup>の $R^{35}$ が置換されている場合の置換基が、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、または置換もしくは無置換のアミノ基（但し、該アミノ基は、炭素数1～3のアルキル基、炭素数2～3のアルキルカルボニル基、炭素数2～3のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルスルホニル基で置換されていてもよく、あるいは該アミノ基の2個の置換基が一緒になって、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、1-オキシチオモルホリン、1, 1-ジオキシチオモルホリン、またはピペラジン（但し、該ピペラジンの4位の窒素原子は、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキル

基で置換されていてもよいカルバモイル基、または炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。)を形成していてもよい、  
 である[25]記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[27] 式(1a)において $X^1$ が、下記式:



5

(式中、 $q$ 、 $R^{200}$ および $R^{201}$ は前記と同義である。)

を表し、該 $R^{200}$ および $R^{201}$ 中、 $R^{15'}$ 、 $R^{16'}$ 、 $R^{17'}$ における置換アルキル基の置換基が、以下の(1)～(5)；

(1) 水酸基およびカルボキシ基、

10

(2) アミノ基

(但し、このアミノ基は、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基(この群の基は、水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、または、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。)、または1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよく、

15

あるいは該アミノ基の2個の置換基が一緒になって5～7員の含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、該含窒素ヘテロ環が置換もしくは無置換のピペリジン、置換もしくは無置換のプロリジン(但し、該ピペリジンおよび該プロリジンは、水酸基、アルコキシ基、または、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、もしくは炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。)、モルホリン、チオモルホリン、

20

25

チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または、置換もしくは無置換のピペラジン(該ピペラジンの4位の窒素原子は、炭素数1～4のアルキル



基（該アルキル基は水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。））、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。）である。） 、

(3) カルバモイル基およびスルファモイル基

（但し、この群の基は、1～2個のアルキル基（この群の基は、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、または、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよく、あるいはカルバモイル基の2個の置換基が一緒になって、5～7員の含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、該含窒素ヘテロ環は、前記（2）における含窒素ヘテロ環と同義である。） 、

15 (4) アリール基、ヘテロアリール基、アリールカルボニル基およびヘテロアリールカルボニル基

（但し、この群の基は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルキル基（該アルキル基は、水酸基、カルボキシ基、または1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）または前記（2）のアミノ基で置換されていてもよい。） 、

20 (5) アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基およびアルコキシカルボニル基

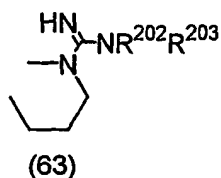
（但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、アルキルスルホニル基、前記（2）の基、前記（3）の基、または前記（4）の基で置換されていてもよい。） 、

から選択される1～複数個の基であり、そして

$R^{16}$ および $R^{17}$ が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環が前記（2）におけるアミノ基の2個の置換基が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環と同義である、

[25] 記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

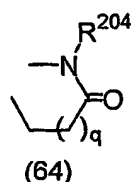
[28] 式(1a)において $X^1$ が、下記式:



(式中、 $R^{202}$ および $R^{203}$ は前記と同義である。)

- を表し、該 $R^{202}$ および $R^{203}$ 中における置換アルキル基の置換基は前項における $R^{15'}$ の置換基と同義である [25] 記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

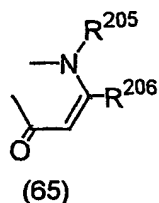
[29] 式(1a)において $X^1$ が、下記式:



(式中、 $q$ および $R^{204}$ は前記と同義である。)

- を表し、該 $R^{204}$ がアミノ基置換アルキル基で表される場合、該アミノ基が [27] における (2) のアミノ基と同義である [25] 記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

[30] 式(1a)において $X^1$ が、下記式:



- ( $R^{205}$ および $R^{206}$ は前記と同義である。)
- を表し、 $R^{205}$ がアミノ基置換アルキル基で表される場合、該アミノ基が、 [27] における (2) のアミノ基と同義であり、  
 $R^{206}$ が置換基を有していてもよいカルバモイル基で表される場合、該カルバモイル基が、 [27] における (3) のカルバモイル基と同義であり、  
 $R^{206}$ が置換基を有していてもよいアルキル基で表される場合、該置換基が、以

下の(6)～(11)；

(6) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、およびアルコキシ基、

5 (7) ヘテロアリールオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリール基、およびアリール基

(但し、この群の基は、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、またはアルキル基(但し、該アルキル基は水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)、

(8) カルバモイル基

(但し、この基は[26]における(3)のカルバモイル基と同義である。)、

(9) グアニジノ基

15 (但し、この基は置換されていてもよく、該置換基としては、前記(2)におけるアミノ基の置換基と同じものが挙げられ、該置換基の任意の2個が一緒になって置換もしくは無置換の5～7員の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)、

(10) アミノ基

(但し、この基は、以下の(a)～(d)；

20 (a) 1～2個の炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、および炭素数1～4のアルキルスルホニル基

(但し、この群の基は、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基(該アミノ基は、[27]における(2)のアミノ基と同義である。)、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基で置換されていてもよい。)、

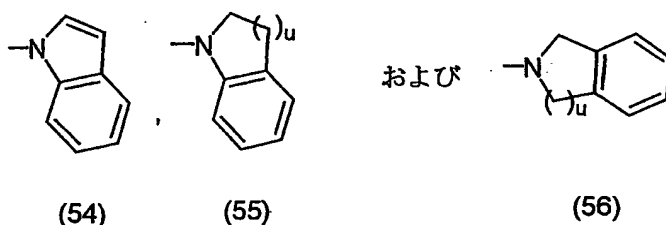
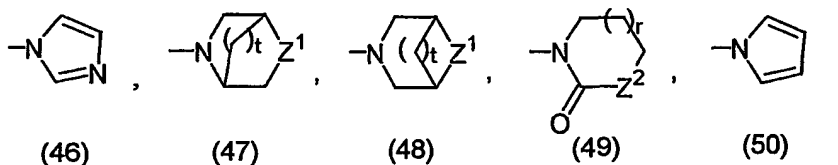
(b) シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基

(但し、該シクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基は、カルボキシ基、

- 水酸基、アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、またはアルキル基（但し、該アルキル基は水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。）、炭素数2～4のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数1～4のアルキルスルホニルアミノ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニルアミノ基で置換されていてもよい。）、

- (c) ヘテロアリール基、アリール基、アリールカルボニル基、およびヘテロアリールカルボニル基、
- 10 (但し、この群の基は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、または[27]における(2)のアミノ基で置換されていてもよい。）、
- (d) 1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、から選択される1～複数個の基で置換されていてもよい。）、

(11) 下記の式：



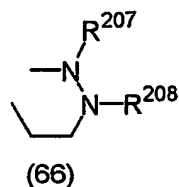
- 15 (式中、 $Z^1$ は、単結合、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NH-$ を表し、 $Z^2$ は、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-NH-$ を表し、 $r$ は0～1の整数を表し、 $t$ は0～2の整数を表し、そして $u$ は1～2の整数を表す。)
- 20 で表される、置換もしくは無置換の5～10員の単環もしくは2環の含窒素ヘテロ環基

(但し、該含窒素ヘテロ環基は、以下の(e)～(j)；

- (e) 水酸基、カルボキシ基、およびシアノ基、
- (f) アリール基、ヘテロアリール基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、アリールオキシ基、およびヘテロアリールオキシ基
- (但し、この群の基は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、または [27] における (2) のアミノ基で置換されていてもよい。)、
- 5 (g) アミノ基
- (但し、この基は [27] における (2) のアミノ基と同義である。)、
- (h) カルバモイル基
- (この基は [27] における (3) のカルバモイル基と同義である。)、
- 10 (i) 炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 2～4 のアルキルカルボニル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、炭素数 2～4 のアルキルカルボニル基、炭素数 2～4 のアルコキシカルボニル基、および炭素数 1～4 のアルキルスルホニル基
- (但し、この群の基は、カルボキシ基、アミノ基 (但し、該アミノ基は請求項 10 における (2) のアミノ基と同義である。)、カルバモイル基 (但し、該カルバモイル基は [27] における (3) のカルバモイル基と同義である。)、アリール基 (但し、該アリール基は前記 (f) におけるアリール基と同義である。)、
- 15 で置換されていてもよく、それぞれ任意の炭素原子もしくは窒素原子に置換していてもよい)、
- (j) シクロアルキル基、およびヘテロシクロアルキル基
- 20 (但し、この群の基は、カルボキシ基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、1～2 個の炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2 個の炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキル基 (但し、該アルキル基は水酸基、カルボキシ基、1～2 個の炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されて
- 25 いてもよい。)、炭素数 2～4 のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数 1～4 のアルキルスルホニルアミノ基、または炭素数 2～4 のアルコキシカルボニルアミノ基で置換されていてもよい。)、
- から選択される 1～複数個の基で置換されていてもよく、それぞれ任意の炭素原子もしくは窒素原子に置換していてもよい。)

から選択される 1～複数個の基で置換される基である、[25] 記載の複素環化合物またはその薬学上許容される塩。

[31] 式(1a)において $X^1$ が、下記式：

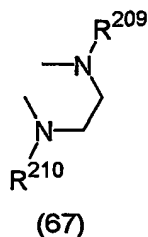


5 (式中、 $R^{207}$ および $R^{208}$ は前記と同義である。)

を表し、該 $R^{207}$ および $R^{208}$ において、アミノ基置換アルキル基の該アミノ基が炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 2～4 のアルキルカルボニル基、炭素数 2～4 のアルコキシカルボニル基、または炭素数 1～4 のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい、[25] 記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

10

[32] 式(1a)において $X^1$ が、下記式：



(式中、 $R^{209}$ および $R^{210}$ は前記と同義である。)

を表し、該 $R^{209}$ 中、 $R^{15'}$ 、 $R^{16'}$ 、 $R^{17'}$ における置換アルキル基の置換基、および $R^{16'}$ と $R^{17'}$ が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環が、[27]における $R^{200}$ におけるものと同義であり、 $R^{210}$ において、アミノ基置換アルキル基の該アミノ基が前項の $R^{207}$ におけるものと同義である、[25] 記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

15

[33] [1]～[32] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

20

[34] [1]～[32] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤。

[35] [1] ~ [32] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分とする自己免疫疾患治療剤、予防剤、または進行防止剤。

[36] [1] ~ [32] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分とする、アレルギー性疾患の治療剤、予防剤、または進行防止剤。

[37] [1] ~ [32] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分とする、炎症性疾患の治療剤、予防剤、または進行防止剤。および

[38] [1] ~ [32] のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分とする、移植時の拒絶反応を抑制する免疫抑制剤。

以下に、本明細書において使用されている用語について詳細に説明する。

「ハロゲン原子」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を表し、特に好ましくはフッ素、または塩素である。

「アルキル基」としては、炭素数1~6の直鎖または分枝のアルキル基が挙げられる。更に好ましくは、炭素数1~4のアルキル基が挙げられる。

具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基等が挙げられる。

「アルキルカルボニル基」、「アルキルカルボニルオキシ基」、「アルキルチオ基」または「アルキルスルホニル基」におけるアルキル部分としては、上記アルキル基と同じものが挙げられる。

「ハロアルキル基」としては、同一または異なるハロゲン原子が1~5個結合したアルキル基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、トリクロロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

「アルコキシ基」としては、炭素数1～6の直鎖または分枝のアルコキシ基が挙げられる。更に好ましくは、炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられる。

具体的には、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、2-ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、*t*-ブトキシ基、  
5 *n*-ペントキシ基、イソペントキシ基、2-メチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」におけるアルコキシ部分としては、上記のアルコキシ基と同じものが挙げられる。  
10

「ハロアルコキシ基」としては、同一または異なるハロゲン原子が1～5個結合したアルコキシ基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメトキシ基、トリクロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

「アルケニル基」としては、1～2個の2重結合を有する炭素数2～6の直鎖または分枝状のアルケニル基が挙げられる。好ましくは炭素数2～4のアルケニル基が挙げられる。  
15

具体的には、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-メチルエテニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、  
20 3-メチル-2-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基等が挙げられる。

「アルケニルカルボニル基」、「アルケニルカルボニルオキシ基」、「アルケニルチオ基」または「アルケニルスルホニル基」におけるアルケニル部分としては、上記アルケニル基と同じものが挙げられる。

「アルキニル基」としては、1～2個の3重結合を有する炭素数2～6の直鎖または分枝状のアルキニル基が挙げられる。好ましくは炭素数2～4のアルキニル基が挙げられる。  
25

具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル2-プロピニル基、1-ペ



ンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、5-ペンチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基等が挙げられる。

「アルキニルカルボニル基」、「アルキニルカルボニルオキシ基」、「アルキニルチオ基」または「アルキニルスルホニル基」におけるアルキニル部分としては、  
5 上記アルキニル基と同じものが挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、炭素数3~8のシクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、またはシクロオクチル基が挙げられる。

「シクロアルキルカルボニル基」、「シクロアルキルカルボニルオキシ基」、  
10 または「シクロアルキルスルホニル基」におけるシクロアルキル部分としては、  
上記シクロアルキル基と同じものが挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、1~2個の2重結合を有する炭素数4~8のシクロアルケニル基が挙げられる。具体的には、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル、  
15 シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル等が挙げられる。

「シクロアルケニルカルボニル基」、「シクロアルケニルカルボニルオキシ基」、または「シクロアルケニルスルホニル基」におけるシクロアルケニル部分としては、上記シクロアルケニル基と同じものが挙げられる。

20 「アリール基」としては、フェニル基、またはナフチル基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、0~4の窒素原子、0~1の酸素原子、0~1の硫黄原子から選択される、1~4のヘテロ原子を含有する5~10員の単環もしくは2環の、ヘテロアリール基が挙げられ、該ヘテロアリール基としては、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、  
25 ピリダジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、キノキサリニル基、インドリル基、イソインドリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、またはオキサゾリル等が挙げられ、それぞれ任意の位置で結合してよい。「アリールオキシ基」、「アリールカルボニル基」、「ヘテロアリールオキシ基」、「ヘテロアリールカルボニル基」におけるアリール部分もしくはヘ

テロアリール部分としては、前記アリール基もしくはヘテロアリール基と同じものが挙げられる。

置換アリール基、置換アリールオキシ基、置換アリールカルボニル基、置換ヘテロアリール基、置換ヘテロアリールオキシ基、および置換ヘテロアリールカルボニル基における置換基としては、以下のa1)、またはa2)に掲げた置換基が挙げられ、該置換基は同一または異なる複数の置換基であってもよい。

a1) 水酸基、シアノ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、炭素数1～4のハロアルキル基、炭素数1～4のハロアルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基。

a2) 炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、炭素数2～4のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数1～4のアルキルスルホニルアミノ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニルアミノ基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、または、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいウレイド基、炭素数2～4のアルケニル基、炭素数2～4のアルケニルオキシ基、炭素数3～4のアルケニルカルボニル基、炭素数3～5のアルケニルオキシカルボニル基、炭素数2～4のアルケニルスルホニル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数2～4のアルケニル基で置換されていてもよいアミノ基、炭素数3～4のアルケニルカルボニルアミノ基、炭素数2～4のアルケニルスルホニルアミノ基、炭素数3～4のアルケニルオキシカルボニルアミノ基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数2～4のアルケニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、または、1～2の同一もしくは異なる炭素数2～4のアルケニル基で置換されていてもよいスルファモイル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルケニル基で置換されていてもよいウレイド基、炭素数2～4のアルキニル基、炭素数2～4のアルキニルオキシ基、炭素数3～4のアルキニルカルボニル

- ル基、炭素数3～5のアルキニルオキシカルボニル基、炭素数2～4のアルキニル  
スルホニル基、1～2の同一もしくは異なる炭素数2～4のアルキニル基で置  
換されていてもよいアミノ基、炭素数3～4のアルキニルカルボニルアミノ基、  
炭素数2～4のアルキニルスルホニルアミノ基、炭素数3～4のアルキニルオキ  
シカルボニルアミノ基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数2～4のアルキニ  
ル基で置換されていてもよいカルバモイル基、または、1～2個の同一もしくは  
異なる炭素数2～4のアルキニル基で置換されていてもよいスルファモイル基、  
1～2個の同一もしくは異なる炭素数2～4のアルキニル基で置換されていても  
よいウレイド基
- 5
- 10 (但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、1～2個の同一もしくは異なる  
炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる、1～  
複数個の置換基で置換されていてもよい。)

- 「ヘテロシクロアルキル基」としては、0～2個の窒素原子、0～1個の酸素  
原子、および0～1個の硫黄原子から選択される、1～2個のヘテロ原子を含有  
する5～7員のヘテロシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、ピロリジニル  
基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基等  
が挙げられる。
- 15

「ヘテロシクロアルキルカルボニル基」におけるヘテロシクロアルキル部分と  
しては、前記ヘテロシクロアルキル基と同じものが挙げられる。

- 20 「置換ヘテロシクロアルキル基」、「置換ヘテロシクロアルキルカルボニル  
基」、「置換シクロアルキル基」、および「置換シクロアルケニル基」における  
置換基としては、前記アリアル基と同じものが挙げられ、好ましくは、水酸基、  
カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル  
基、アルキルカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは  
25 は無置換のアミノ基、1～2個の同一もしくは異なるアルキル基等が挙げられる。

「置換カルバモイル基」、または「置換スルファモイル基」における置換基と  
しては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、または  
シクロアルケニル基（但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原  
子、シアノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、

1～2の同一もしくは異なるアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、1～2個の同一もしくは異なるアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の同一もしくは異なるアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいウレイド基、またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよく、同一または異なるものが1～2個置換していてもよい。）  
等が挙げられる。また、[26] (4)や[27] (3)に記載されたものを挙げるができる。「置換カルバモイル基」または「置換スルファモイル基」における2個の置換基が一緒になって、置換もしくは無置換の5～7員の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。

「置換アミノ基」における置換基としては、以下のb1)～b4)に掲げた置換基が挙げられ、アミノ基は同一または異なる複数の該置換基で置換されていてもよい。  
b1) アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、またはアルキニルスルホニル基

(但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、1～2個の同一もしくは異なるアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、1～2個の同一もしくは異なるアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の同一もしくは異なるアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいウレイド基、アルキルスルホニル基、アリール基、またはヘテロアリール基で置換されていてもよく、同一または異なるものが1～2個置換していてもよい。 ) 。

b2) 置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のアリールカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロ

5     アリールカルボニル基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のアリールオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールスルホニル基。

b3) シクロアルキル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルカルボニル基

10     (但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、1～2個の同一もしくは異なるアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。 )。

15     b4) 置換アミノ基における2個の置換基が一緒になって、置換もしくは無置換の5～7員の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。また、[26] (3) や [27] (2) に記載されたものを挙げることもできる。

「置換アミジノ基」、または「置換グアニジノ基」における置換基としては、前記アミノ基と同じものが挙げられる。具体的には、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、またはアルキニルスルホニル基

20

(但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、1～2個の同一もしくは異なるアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、1～2個の同一もしくは異なるアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の同一もしくは異なるアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい

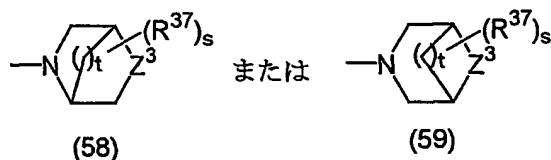
25

いウレイド基、またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよく、同一または異なるものが1～3個、好ましくは1～2個置換していてもよい。）

等が挙げられる。置換アミノ基もしくは置換グアニジノ基の2個の置換基が一緒になって、置換もしくは無置換の5～7員の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。

「前記の置換カルバモイル基、置換カルバモイルオキシ基、置換スルファモイル基、または置換アミノ基の2個の置換基が一緒になって形成する、置換もしくは無置換の5～7員の含窒素ヘテロ環」としては、1～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子を、および／または0～1個の硫黄原子（1～2個の酸素原子で酸化されていてもよい）から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、5～7員の飽和もしくは不飽和の含窒素ヘテロ環が挙げられる。

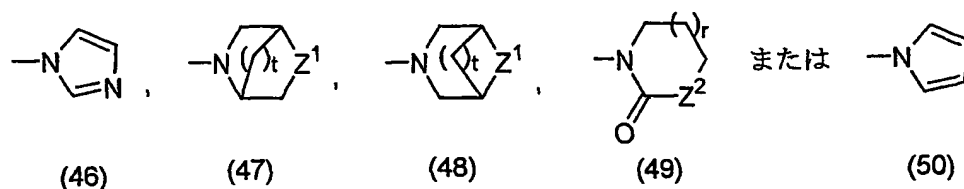
「置換カルバモイル基、または置換スルファモイル基の2個の置換基が一緒になって形成する、置換もしくは無置換の5～7員の含窒素ヘテロ環」は、好ましくは、式：



（式中、tおよびZ<sup>3</sup>は前記と同義であり、sは0～2の整数を表し、R<sup>37</sup>は、水酸基、カルボキシ基、アルキル基（該アルキル基は、水酸基、カルボキシ基、または1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数2～4のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数1～4のアルキルスルホニルアミノ基、1～2の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、またはオキシ基を表す。）

で表される。

「置換アミノ基の2個の置換基が一緒になって形成する、置換もしくは無置換の5～7員の含窒素ヘテロ環」は、好ましくは、式：



(式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $r$ 、および $t$ は前記と同義である。)

で表される。具体的には、チアゾリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、1-オキシチオモルホリン、  
 5 または1, 1-ジオキシチオモルホリン等が挙げられる。

前記含窒素ヘテロ環が置換されている場合には、該環は1～3個の同一または異なる置換基で置換されていてもよい。

該置換基が炭素原子に結合している場合には、  
 該置換基としては、以下のc1)～c5)が挙げられ、該環は同一または異なる複数の  
 10 該置換基で置換されていてもよい。

c1) ハロゲン原子、シアノ基、オキシ基、水酸基、カルボキシ基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基されていてもよいスルファモイル基、または1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいウレイド基。

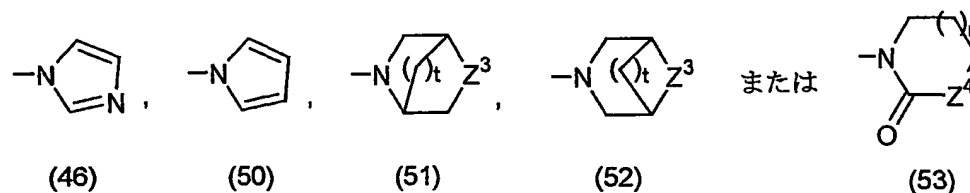
15 c2) アルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルケニル基、アルケニルオキシ基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルアミノ基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニルアミノ基、アルケニルスルホニル  
 20 基、アルケニルスルホニルアミノ基、アルキニル基、アルキニルオキシ基、アルキニルカルボニル基、アルキニルカルボニルアミノ基、アルキニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニルアミノ基、アルキニルスルホニル基、またはアルキニルスルホニルアミノ基

(但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルコキシ基、  
 25 炭素数2～4のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されて

いてもよいアミノ基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいウレイド基等で置換されていてもよい。 ) 。

### c 3) アミノ基

(但し、この群の基は、1～2個の炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよく、該アルキル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基は、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基で置換されていてもよく、あるいは該アミノ基の2個の置換基が結合して、以下の式：



(式中、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $r$ 、および $t$ は前記と同義である。)

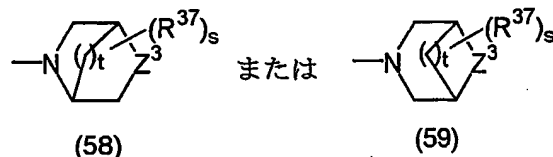
で表される含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、前記含窒素ヘテロ環上の任意の炭素原子は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、アミノ基 (該アミノ基は炭素数1～4のアルキル基 (該アルキル基は、水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。 )、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、または炭素数2～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。 ) で置換されていてもよい。

### c 4) カルバモイル基

(但し、この群の基は、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていて



もよく、該アルキル基は、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基で置換されていてもよい。あるいは該アミノ基の2個の置換基が結合して以下の式：



(式中、 $Z^3$ 、 $R^{37}$ 、 $s$ 、および $t$ は前記と同義である。)

で表される含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)

c5) 置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のアリールカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールカルボニル基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル基。

該置換基が窒素原子に結合している場合には、

該置換基としては、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルケニルスルホニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基、アルケニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニル基、アルキニルオキシカルボニル基、アルキニルカルボニル基、またはアルキニルスルホニル基

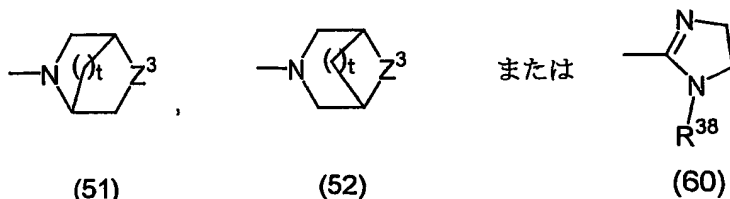
(但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個

の同一もしくは異なる炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、1～2 個の同一もしくは異なる炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいウレイド基等で置換されていてもよい。）

等が挙げられる。また、[26] (1)～(6) に記載された置換基を挙げることもできる。

「置換アミジノ基、または置換グアニジノ基における、2 個の置換基のうち任意の 2 個が一緒になって形成する、置換もしくは無置換の、5～7 員の含窒素ヘテロ環」としては、1～3 個の窒素原子を、0～1 個の酸素原子、および/または 0～1 個の硫黄原子（該硫黄原子は 1～2 個の酸素原子で酸化されていてもよい。）から選択される、1～3 個のヘテロ原子を含有する、5～7 員の不飽和の含窒素ヘテロ環が挙げられる。

「置換アミジノ基、または置換グアニジノ基の 2 個の置換基が一緒になって形成する、置換もしくは無置換の 5～7 員の含窒素ヘテロ環」は、好ましくは、式：



（式中、 $Z^3$  および  $t$  は前記と同義であり、 $R^{38}$  は、水素原子、アルコキシカルボニル基または炭素数 1～3 のアルキル基を表す。）

で表される。

具体的には、チアゾリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、1-オキソチオモルホリン、または 1, 1-ジオキソチオモルホリン、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、または 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ジアゼピン等が挙げられる。

前記含窒素ヘテロ環が置換されている場合、該環は 1～3 個の同一または異なる置換基で置換されていてもよい。

該置換基が炭素原子に結合している場合には、

置換基としては、以下のd1)、または、d2)が挙げられ、同一または異なる複数の置換基で置換されていてもよい。

5 d1) オキソ基、水酸基、カルボキシ基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基。

d2) アルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基

10 (但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数15 1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、または、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいウレイド基などで置換されていてもよい。 )。

該置換基が窒素原子に結合している場合には、

置換基としては、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、  
20 アルキルスルホニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルケニルスルホニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基、アルケニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニル基、アルキニル  
25 オキシカルボニル基、アルキニルカルボニル基、またはアルキニルスルホニル基  
(但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、1～2個の同一もしくは異なる

る炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、または、1～2個の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいウレイド基などで置換されていてもよい。)

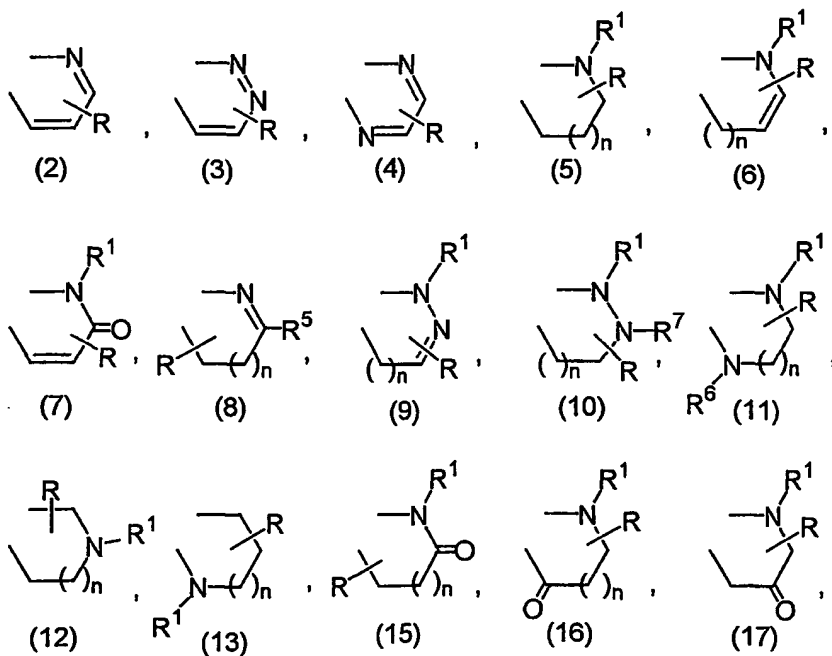
5 等が挙げられる。

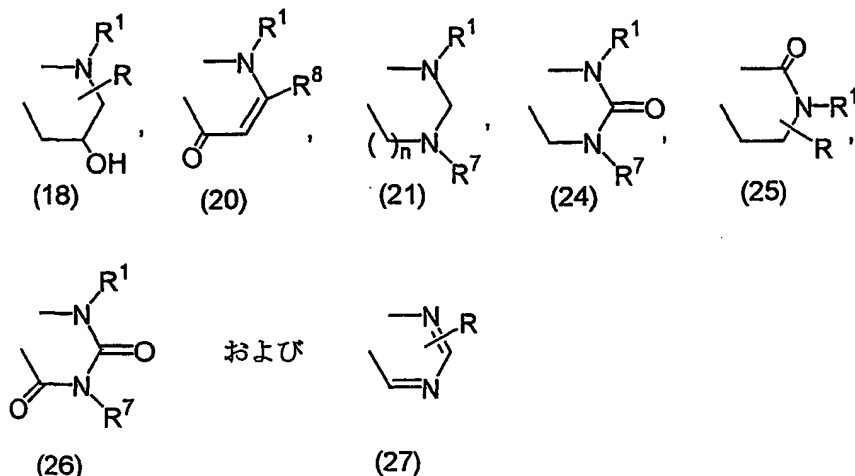
置換または無置換のウレイド基の置換基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはシクロアルキル基が挙げられ、同一または異なるものが1～2個置換していてもよい。

10 以下にXの定義につき、具体的に説明する。

Xが隣接する複素環の1位の窒素原子および5位の炭素原子と共に形成する飽和または不飽和結合を有する「複素環B」としては、好ましくは1～3個の窒素原子を含んでいてもよい1～3環性の5～12員の含窒素ヘテロ環が挙げられる。Xとしては1～2個の窒素原子を含む飽和もしくは不飽和の2価基が挙げられる。

15 Xの具体例は、下記式で示される：





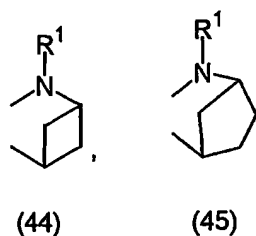
(式中のR、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、およびnは前記と同義である。)

上記式中の定義につき以下に説明する。

nは、好ましくは整数1を表す。

- 5 Rとしては、水素原子の他、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールカルボニル基、置換もしくは無置換のアリールカルボニル基、置換もしくは無置換のアミノ基等の置換基が挙げられる。置換基Rは単一、または同一もしくは異なった複数個の置換基をも意味する。
- 10

また、2つの置換基Rが一緒になって、メチレン基、あるいは環を形成していてもよく、該環を形成してなる具体例としては、Xとして表示すると、式：



(式中、R<sup>1</sup>は前記と同義である。)

で示される。

また、2つの置換基Rが一緒になって、シクロアルカンを形成し、スピロ環構造を有していてもよく、該シクロアルカンとしては、具体的には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。また、2つの置換基Rが一緒になって、オキソ基を形成してもよい。

- 5      上記Rにおけるアルキル基は、好ましくは炭素数1～4のアルキル基であり、具体的には、メチル、エチル、プロピル等が挙げられる。

上記Rにおけるアルコキシ基は、好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基であり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等が挙げられる。

- 10      上記Rにおけるアルコキシカルボニル基のアルコキシとしては、前記アルコキシ基と同じものが挙げられる。

- 15      上記Rにおけるアルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、またはアルキルスルホニル基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基等が挙げられる。

上記Rに含まれるアリール基、アリールカルボニル基、アリールオキシ基におけるアリールとしては、具体的にはフェニル基が挙げられる。上記ヘテロアリール基、ヘテロアリールカルボニル基、ヘテロアリールオキシ基におけるヘテロアリールとしては、ピリジル基等が挙げられる。

- 20      該アリール基、該アリールカルボニル基、該アリールオキシ基、該ヘテロアリール基、該ヘテロアリールカルボニル基、該ヘテロアリールオキシ基が置換されている場合の置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基等が挙げられる。

- 25      上記Rに含まれるアミノ基の置換基としては、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルケニル基、炭素数2～4のアルキニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル等が挙げられる。あるいは、該アミノ基の2個の置換基が一緒になって5～7員の単環もしくは2環性の含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、

該含窒素ヘテロ環としては、置換もしくは無置換のピペリジン、置換もしくは無置換のピロリジン（但し、該ピペリジンおよび該ピロリジンは、水酸基、アルコキシ基、または炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、もしくは炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または置換もしくは無置換のピペラジン（該ピペラジンの4位の窒素原子は、炭素数1～4のアルキル基（該アルキル基は水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。）等が挙げられる。

上記Rに含まれるカルバモイル基の置換基としては、1～2個の、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルケニル基、炭素数2～4のアルキニル基等が挙げられる。あるいは、該カルバモイル基の2個の置換基が一緒になって5～7員の単環もしくは2環性の含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、該含窒素ヘテロ環としては、置換もしくは無置換のピペリジン、置換もしくは無置換のピロリジン（但し、該ピペリジンおよび該ピロリジンは、水酸基、アルコキシ基、または炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、もしくは炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または置換もしくは無置換のピペラジン（該ピペラジンの4位の窒素原子は、炭素数1～4のアルキル基（該アルキル基は水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されて

いてもよい。)等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^7$ および $R^8$ 中の、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、および $R^{23}$ におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基が置換されている場合の置換基は、特に限定されないが、具体的には、以下のe1)～e5)に例示することができる；

5 例示することができる；

e 1) 水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基。

e 2) シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、シクロアルケニルカルボニルオキシ基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基

10

(但し、この群の基は置換されていてもよく、好ましい置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。)

15

e 3) :  $-OR^{101}$ 、 $-SR^{101}$ 、 $-COR^{101}$ 、 $-COOR^{101}$ 、 $-OCOR^{101}$ 、 $-SO_2R^{101}$

(但し、 $R^{101}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基を表し、この群の基が置換されている場合の置換基としては、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルスルホニル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルオキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルカルボニル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニルカルボニル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のアリールカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換の

20

25



ヘテロアリーールカルボニル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のグアニジノ基、置換もしくは無置換のウレイド基で置換されていてもよい。

- 5 更に好ましい置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、メルカプト基、グアニジノ基、炭素数1～4のアルコキシ基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基等が挙げられる。)

e 4) アリール基、アリールオキシ基、アリールカルボニル基、ヘテロアリーール基、ヘテロアリーールオキシ基、ヘテロアリーールカルボニル基

- 10 (ここで、アリール基としてはフェニル基が挙げられ、ヘテロアリーール基としてはピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、キノキサリニル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、ピラゾリル基等が挙げられる。

- また、この群の基は置換されていてもよく、好ましい置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、メルカプト基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアルキル基(該アルキル基は、水酸基、カルボキシ基、または1～2個のアルキル基で置換されていてもよい。)、グアニジノ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル機、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基等が挙げられる。)
- 15
- 20

e 5) アミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、ウレイド基

(但し、この群の基は置換されていてもよい。)

- R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>中の、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、およびR<sup>23</sup>におけるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基が置換されている場合の置換基としては、好ましくは、上記R<sup>15</sup>におけるアルキル基の置換基と同じものが挙げられる。
- 25

R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>中の、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環としては、上記R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環と同じ

ものが挙げられる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>中の、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>は好ましくは水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、あるいは、これらのうちの任意の2個が一緒になって置換もしくは無置換の含む窒素ヘテロ環を形成していてもよく、  
5 該含窒素ヘテロ環としては上記グアニジノ基の2個の置換基が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環と同じものが挙げられる。好ましいR<sup>18</sup>としては水素原子、または炭素数1～3のアルキル基が挙げられ、好ましいR<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>としては、上記R<sup>203</sup>およびR<sup>204</sup>と同じものが挙げられる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>中のR<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>は好ましくは、水素原子、またはアルキル  
10 基を表し、更に好ましくは水素原子、または炭素数1～3のアルキル基を表す。

R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>中の、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、およびR<sup>23</sup>におけるシクロアルキル基、シクロアルケニル基の好ましい置換基としては、水酸基、炭素数1～3のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい  
15 アミノ基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>中のR<sup>15</sup>におけるアリール基としては、フェニル基、またはナフチル基が挙げられる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>中のR<sup>15</sup>におけるヘテロ環基としては、0～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および／または、0～1個の硫黄原子を含んでいてもよい  
20 単環または2環の5～10員の、飽和または不飽和ヘテロ環基が挙げられる。

不飽和ヘテロ環基としては、具体的には、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、フリル、ピラゾリニル等が挙げられる。

飽和ヘテロ環としては、具体的には、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロフリル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1-オキシチオモルホリニル基、1, 1-ジオキシチオモルホリニル基等が挙げられ  
25 れる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>中のR<sup>15</sup>における、アリール基、ヘテロ環基の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、シアノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボ

ニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、アルキルスルホニル基等が挙げられる。

Xが式(7)、式(15)、式(20)、または式(25)で表される場合の $R^1$ は、好ましくは $R^{204}$ と同じものを表す。

- 5 Xが式(8)で表される場合、 $R^5$ における置換アルキル基の置換基としては、上記 $R^{15}$ におけるアルキル基の置換基と同じものが挙げられる。 $R^5$ は好ましくは置換もしくは無置換のアミノ基を表し、該アミノ基の置換基が置換されている場合の置換基としては、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルキルカルボニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換
- 10 もしくは無置換のアルキルスルホニル基等が挙げられる。

- ここで前記置換アルキル基、置換アルキルカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、置換アルキルスルホニル基における置換基としては、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のウレイド基等が挙げられる。前記置換カルバモイル
- 15 基、もしくは置換スルファモイル基の置換基は好ましくは炭素数1~4のアルキル基であり、置換アミノ基の置換基としては、好ましくは炭素数1~4のアルキル基、炭素数2~4のアルキルカルボニル基、炭素数2~4のアルコキシカルボニル基、炭素数1~4のアルキルスルホニル基等が挙げられる。

- 20 Xが式(10)で表される場合、 $R^1$ および $R^7$ は、同一または異なっているもよく、好ましくは、 $R^1$ および $R^7$ の少なくとも一方は、水素原子もしくは $R^{15}$ を表す。

- Xが式(11)で表される場合、 $R^6$ 中の $R^{25}$ における置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキ
- 25 ニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、および置換もしくは無置換のシクロアルケニル基は、前記 $R^{15}$ と同じものを例示することができる。 $R^6$ は、好ましくは炭素数1~4のアルキル基を表す。また、 $R^1$ および $R^6$ は、同一または異なっているもよい。

Xが式(20)で表される場合、 $R^8$ 中の置換もしくは無置換のアリール基は、

- 好ましくはフェニル基を表し、 $R^8$ 中の置換もしくは無置換のヘテロアリール基は、好ましくはピリジル基を表す。また、前記アリール基およびヘテロアリール基が置換されている場合の置換基としては、上記の $R^{15}$ におけるアリール基の置換基と同じものを例示することができる。 $R^8$ 中の $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^{17}$ としては、上記 $R^1$ と同じものを例示することができる。好ましくは、 $R^8$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、カルボキシ基、または置換もしくは無置換のカルバモイル基を表す。

- $R^8$ 中の置換もしくは無置換のアルキル基が置換されている場合の置換基としては、 $R^{206}$ におけるアルキル基の置換基と同じものが挙げられる。
- 10  $R^8$ 中の置換もしくは無置換のカルバモイル基が置換されている場合の置換基は、特に限定されないが、炭素数1～4のアルキル基（但し、該アルキル基は水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよいが、あるいはカルバモイル基の2個の置換基が一緒になって、5～10員の単環もしくは2環性の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。該含窒素ヘテロ環としては、例えば、置換もしくは無置換のピペリジン、置換もしくは無置換のピロリジン（但し、該ピペリジンおよび該ピロリジンは、水酸基、アルコキシ基、または炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、もしくは炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）
- 15 ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または置換もしくは無置換のピペラジン（該ピペラジンの4位の窒素原子は、炭素数1～4のアルキル基（該アルキル基は水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）
- 20 ）、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。）等が挙げられる。

次に式（1）における環Aについて、以下に説明する。

環Aの、単環または縮合の5～10員の芳香族複素環としては、具体的には、  
ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、キノリン環、イソキノ  
リン環、キナゾリン環、キノキサリン環、チオフェン環、ピロール環、フラン環、  
ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、インドール環、チアゾール環、イミダゾ  
ール環、ピラゾール環、イソキサゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、  
5 ベンズイミダゾール環、ベンゾチアゾール環、1, 1-ジオキソベンゾイソチア  
ゾール、イミダゾピリジン環、ベンズオキサゾール環等、イミダゾ[1, 2-a]  
ピリジン環が挙げられる。

環Aの特に好適な例としては、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラ  
10 ジン環、インドール環、キノリン環等が挙げられる。

環Aが置換されている場合、1～複数個の置換基で置換されていてもよく、置  
換基としては、上記のアリール基もしくはヘテロアリール基の置換基、このまし  
くは前記の[16]に記載されたものが挙げられる。

環Aの置換基中の $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ における、アルキル基、アルケニ  
15 ル基、およびアルキニル基の置換基としては、特に限定されないが、上記e1)  
～e5)に記載された置換基が挙げられる。好ましくは、上記 $R^{31}$ における置  
換基と同じものを例示することができる。

環Aの置換基中の $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ における、シクロアルキル基、シ  
クロアルケニル基の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アル  
20 コキシ基、ハロアルキル基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換さ  
れていてもよいアミノ基等が挙げられる。

環Aの置換基中の $R^{12}$ と $R^{13}$ が、それぞれ一緒になって形成する置換もしく  
は無置換の「含窒素ヘテロ環」としては、窒素原子1～3個、酸素原子を0～1  
個、および/または硫黄原子（該硫黄原子は1～2個の酸素原子で酸化されてい  
てもよい。）を0～1個含む単環または2環性の5～10員のヘテロ環が挙げら  
25 れる。好ましくは、上記の $R^{32}$ と $R^{33}$ が一緒になって形成する置換もしくは無  
置換の含窒素ヘテロ環と同じものが挙げられる。具体的には、ピロリジン、ピペ  
リジン、モルホリン、チオモルホリン、1-オキソチオモルホリン、1, 1-ジ  
オキソチオモルホリン、ピペラジン等が挙げられ、同一または異なる1～複数個

の置換基で置換されていてもよい。該置換基としては、上記の $R^{32}$ と $R^{33}$ が一緒になって形成する置換もしくは無置換の含窒素ヘテロ環と同じものが挙げられる。

5  $R^{11} \sim R^{13}$ 、 $R^{31} \sim R^{33}$ 、 $R^{35}$ または $R^{39}$ 等の、環Aの置換基中の、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、またはアルキニル基の置換基としては、以下のa)～e)が挙げられ、同一または異なるものが1～複数個置換していてもよい。

10 a) ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のグアニジノ基、または置換もしくは無置換のアミジノ基。

b) シクロアルキル基、またはシクロアルケニル基

(但し、この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、アルキル基、アルコキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基等で置換されていてもよい。)

15 c)  $-OR^{101}$ 、 $-SR^{101}$ 、 $-COR^{101}$ 、 $-COOR^{101}$ 、 $-OCOR^{101}$ 、または $-SO_2R^{101}$

(但し、 $R^{101}$ は、それぞれ置換もしくは無置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、またはシクロアルケニル基を表す。)、

d)  $-NR^{104}COR^{101}$ 、または $-NR^{104}SO_2R^{101}$

20 (但し、 $R^{101}$ は前記と同義であり、 $R^{104}$ は、水素原子、または炭素数1から3のアルキル基を表す。)

e)  $-CONR^{102}R^{103}$ 、 $-SO_2NR^{102}R^{103}$ 、または $-NR^{102}R^{103}$

25 (但し、 $R^{102}$ および $R^{103}$ は、同一または異なって、水素原子、それぞれ置換もしくは無置換のアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはシクロアルケニル基を表すか、あるいは $R^{102}$ と $R^{103}$ は、一緒になって置換もしくは無置換の4～7員の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)

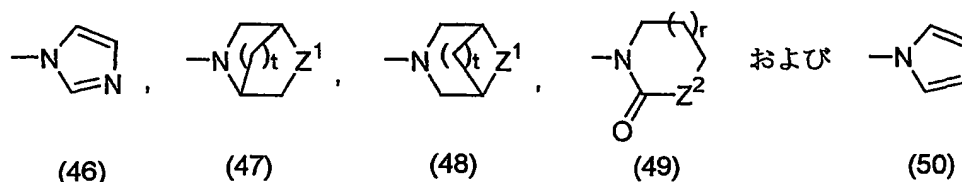
上記の $R^{101}$ におけるシクロアルキル基、またはシクロアルケニル基が置換されている場合、1～複数個で置換されていてもよく、置換基としては、ハロゲン

原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基等が挙げられる。

上記の $R^{101}$ 、 $R^{102}$ 、および $R^{103}$ におけるアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基が置換されている場合、1～複数個で置換されていてもよく、  
 5 置換基としては、前記〔26〕(1)～(6)に記載されたもの等が挙げられる。  
 また、好ましくは水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基、アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のウレイド基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘ  
 10 テロアリール基等が挙げられる。

また、 $R^{102}$ と $R^{103}$ が一緒になって形成する置換または無置換の4～7員の含窒素ヘテロ環としては、

式：



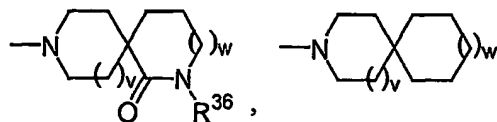
15 (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $r$ 、および $t$ は前記と同義である。)

で表される含窒素ヘテロ環が挙げられ、例えばピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、1-オキソチオモルホリン、1, 1-ジオキソチオモルホリン等が挙げられる。

該4～7員の含窒素ヘテロ環の置換基としては、置換基が窒素原子に結合している場合、アルキル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基等が挙げられる。また、置換基が炭素原子に結合している場合、  
 20 置換基としては水酸基、アミノ基（但し、該アミノ基は、アルキル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）、カルボキシ基、アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基等が挙げられる。  
 25

環A中の $-NR^{32}R^{33}$ において、 $R^{32}$ および $R^{33}$ が一緒になって形成するス

ピロ環としては、下式：



(式中、 $R^{36}$ は前記と同義であり、 $v$ および $w$ は、0～1の整数を表す。)

で表されるスピロ環等が挙げられる。

5 環A中の置換基における $Q^1$ 、または $Q^2$ は、好ましくは酸素原子を表す。

環A中の置換基における $p$ は、好ましくは1～2の整数を表し、更に好ましくは整数1を表す。

次に式(1)における $Z$ について、説明する。

$Z$ が $-R^2=$ である場合の好ましい $R^2$ としては、水素原子、ハロゲン原子、  
10 ハロアルキル基または置換もしくは無置換のアルキル基が挙げられ、好ましくはハロゲン原子はフッ素原子、または塩素原子である。

$R^2$ におけるアルキル基としては、好ましくは、炭素数1～4のアルキル基が挙げられる、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等が挙げられる。

15  $R^2$ におけるアルケニル基としては、好ましくは、炭素数2～4のアルケニル基が挙げられ、具体的には、エテニル基、1-プロペニル基、3-プロペニル基、4-ブテニル基等が挙げられる。

$R^2$ におけるアルキニル基としては、好ましくは、炭素数2～4のアルキニル基が挙げられ、具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、3-プロピニル基、  
20 1-ブチニル基、4-ブチニル基等が挙げられる。

$R^2$ の置換アルキル基、置換アルケニル基、および置換アルキニル基における置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、スルホニル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルホニル基、アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは  
25 無置換のスルファモイル基、または置換もしくは無置換のカルバモイル基で表される。置換基は同一または異なるものが1～複数個置換していてもよい。好ましくは、水酸基、置換もしくは無置換のアミノ基、カルボキシ基、または置換も



しくは無置換のカルバモイル基を表す。

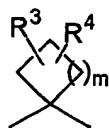
該アミノ基が置換されている場合の置換基としては、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基が挙げられ、該カルバモイル基もしくはスルファモイル基の置換基としてはアルキル基が挙げられる。あるいは、該アミノ基、  
5 該カルバモイル基、および該スルファモイル基の2個の置換基が結合して、置換もしくは無置換のピペリジン、置換もしくは無置換のプロリジン（但し、該ピペリジンおよび該プロリジンは、水酸基、アルコキシ基、または炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、もしくは炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）、  
10 モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または置換もしくは無置換のピペラジン（該ピペラジンの4位の窒素原子は、炭素数1～4のアルキル基（該アルキル基は水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。）、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。）を形成しているものもまた、好ましい態様の一つである。

式（1）における $m$ は、好ましくは整数1を表す。

20 式（1）における $R^3$ および $R^4$ の好ましい例としては、水素原子、フッ素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～3のアルキル基、またはオキシ基が挙げられる。

$R^3$ または $R^4$ が置換アルキル基を表す場合の置換基としては、同一または異なるハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基等が挙げられる。  
25

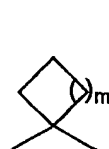
式（1）において、式：



(71)

(式中、 $m$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同義である。)

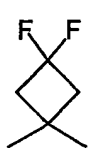
で表される部分構造の更に好適な例としては、式：



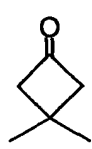
(72)



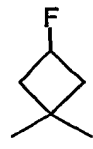
(73)



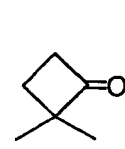
(74)



(75)



(76)



(77)

- 5 (式中、 $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって、炭素数1～3のアルキル基を表し、 $m$ は前記と同義である。)

で表される部分構造等が挙げられる。

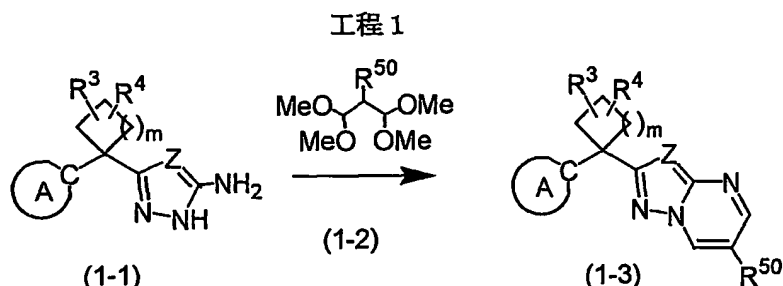
本発明の複素環化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾何異性体、光学異性体を含む概念であり、それらの混合物であってもよい。

- 10 本発明の複素環化合物は、酸性基、または塩基性基を有する場合、薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、さらには、アルギニン、
- 15 アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸とのアミノ酸塩が挙げられる。また、本発明には、複素環化合物の薬学上許容される塩の水和物、またはエタノール和物等の溶媒和物も含まれる。
- 20

本発明の複素環化合物または薬学上許容される塩等は、例えば以下の方法によ

って製造できる。

製造法 1 :



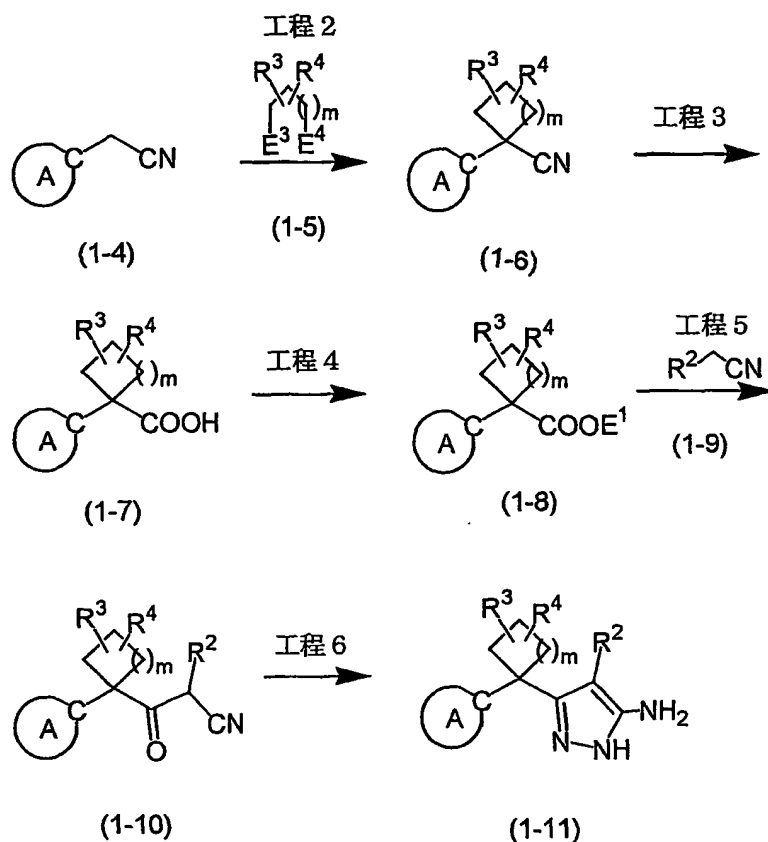
(式中、環A、Z、 $R^3$ 、 $R^4$ およびmは前記と同義であり、 $R^{50}$ は、水素原子、  
5 または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。)

#### 1) 工程 1

式(1-3)の化合物は、不活性溶媒中、ルイス酸、および／または無機酸の存在下に、式(1-1)の化合物と式(1-2)の化合物を反応させて合成することができる。式(1-2)の化合物は、式(1-1)の化合物に対して通常1  
10 ～20当量用いる。ルイス酸としては、塩化亜鉛、臭化亜鉛、塩化スズ、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等が挙げられる。無機酸としては、硫酸、塩酸、塩化水素、臭化水素が挙げられる。上記酸およびルイス酸はこれらの混合物を用いることもできる。また、酸または原料化合物が液体の場合、  
15 これらを溶媒として使用することもできる。不活性溶媒としては、例えば、水溶媒、エタノール、メタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、またはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約20℃～約  
20 150℃の範囲から選択されるが、通常還流下に反応を行う。式(1-2)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には、特開平2-264763に示されている方法等が挙げられる。

式(1-1)の化合物は以下の方法等で製造することができる。

式(1-1)において-Z=が-CR<sup>2</sup>=で表される場合(式1-11)



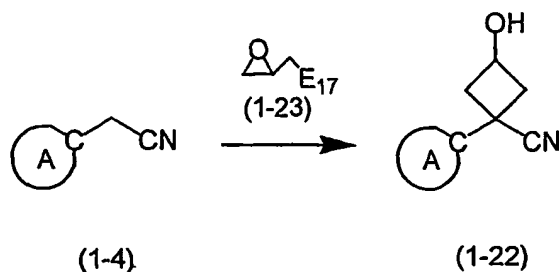
(式中、環A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびmは前記と同義であり、 $E^3$ または $E^4$ は、脱離基を表し、 $E^1$ は、置換もしくは無置換のアルキル基を表す。)

## 2) 工程 2

- 5 式(1-6)の化合物は、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、式(1-4)の化合物と、式(1-5)の化合物とを反応させて合成することができる。ここで、式(1-5)中、 $E^3$ または $E^4$ としては、具体的には、臭素原子、ヨウ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、またはメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基が挙げられる。反応温度は、約0℃～約80℃の範囲から選択される。

式(1-6)において、 $R^3$ または $R^4$ のうち一方が水酸基の場合、以下に示す方法によって合成することができる。

55



(式中、環Aは前記と同義であり、 $E^{17}$ は、ハロゲン原子を表す。)

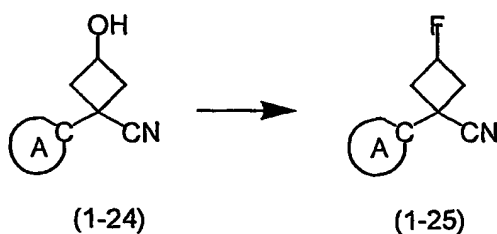
式(1-22)の化合物は、公知の方法で合成することができる。具体的には、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2583 (1996) に示されている方法や、以下に  
5 例示する方法等が挙げられる。

すなわち、式(1-22)の化合物は、式(1-4)の化合物を、テトラヒド  
ロフランなどの不活性溶媒中、メチルリチウムなどの有機リチウム試薬で処理し、  
式(1-23)の化合物と反応させ、更にメチルマグネシウムヨウダイドなどの  
グリニア試薬と反応させることにより合成することができる。反応温度としては、  
10 約 $-80^{\circ}\text{C}$ ～約 $20^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択される。

式(1-23)の化合物は、市販品を用いるか、公知の方法で合成するなどし  
て、容易に得ることができる。合成方法については、「コンプリヘンシブ・オー  
ガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリ  
ッシャーズ, Inc、1989) (以下、この文献を「ラロック文献」と略記す  
15 る。)に記載された方法等を用いることができる。

#### 【0049】

式(1-6)において、 $R^3$ または $R^4$ のうち一方がフッ素原子の場合、以下に  
示す方法によって合成することができる。

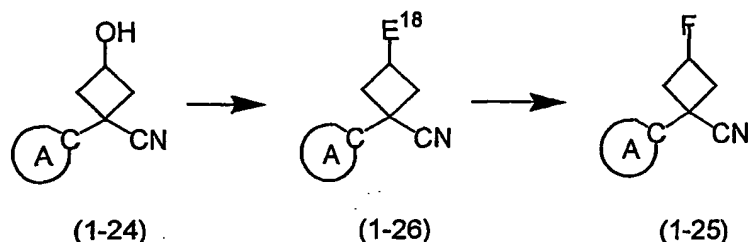


20 (式中、環Aは前記と同義である。)

式(1-25)の化合物は、式(1-24)の化合物を、ジクロロメタンなど

の不活性溶媒中、ジエチルアミノサルファーフルオライドなどのフッ素化剤と反応させることにより、合成することができる。反応温度は、約 $-50^{\circ}\text{C}$ ～約 $30^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択される。

また、式(1-25)の化合物は、以下の方法によって合成することもできる。



(式中、環Aは前記と同義であり、 $\text{E}^{18}$ は脱離基を表す。)

式(1-26)の化合物は、ラロック文献に記載された方法等、当業者によく知られている方法を用いて式(1-25)の化合物へ導くことができる。

具体的には、例えば、式(1-24)の化合物における水酸基を、ベンゼンなどの適当な溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下に、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホニルハライドと反応させることにより、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基に変換し、式(1-26)の化合物へ導くことができる。反応温度は、約 $-70^{\circ}\text{C}$ ～約 $80^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択される。

15      式(1-25)の化合物は、式(1-26)の化合物を、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、テトラメチルアンモニウムフルオライドなどのフッ素化剤と反応させることにより、合成することができる。反応温度は、約 $-50^{\circ}\text{C}$ ～約 $30^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択される。

### 3) 工程3

20      式(1-7)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には、国際特許公開WO 98/04517号に示されている方法や、以下に例示する方法等が挙げられる。

すなわち、式(1-7)の化合物は式(1-6)の化合物を、不活性溶媒中、塩酸などの酸あるいは水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下、加水分解することにより合成することができる。酸の存在下における加水分解時の不活性溶媒とし

25

ては、水溶媒、または酢酸、プロピオン酸等の有機酸が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。塩基の存在下における加水分解時の不活性溶媒としては、水溶媒、エタノール等のアルコール性溶媒、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約50℃～約250℃の範囲から選択される。

#### 4) 工程4

式(1-8)の化合物は、式(1-7)の化合物をメタノールなどのアルコール系溶媒中、硫酸などの酸存在下で、アルコールと反応させて合成することができる。ここで、式(1-8)におけるE<sup>1</sup>としては、具体的には、メチル基、エチル基、イソプロピル基等が挙げられる。酸は、式(1-7)の化合物に対して通常0.1～10当量用いる。反応温度は、約0℃～約150℃の範囲から選択され、通常加熱還流下に反応を行う。

また、式(1-8)は、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤を用いて、必要に応じてN, N'-ジメチルアミノピリジン等の添加剤の存在下に、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類と縮合して得ることもできる。反応温度は、通常約-10℃～約100℃の範囲で選択される。

あるいは、式(1-8)はテトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、式(1-7)の化合物を、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化アリル、臭化ベンジル等のハロゲン化合物と、反応させて得ることもできる。反応温度は、約-50℃～約80℃の範囲から選択される。

#### 5) 工程5

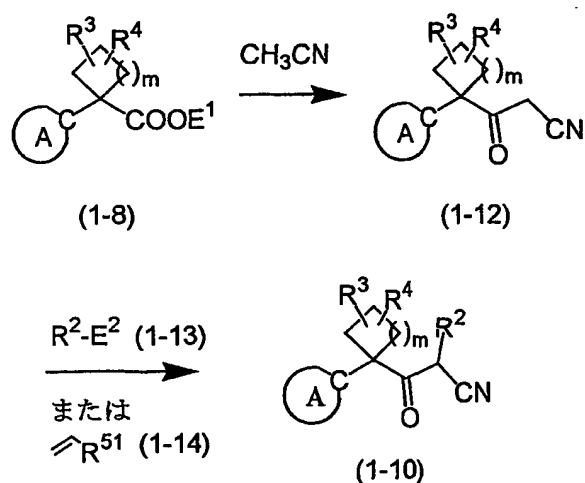
式(1-10)の化合物はそれ自体公知か、公知の方法(例えば、特開昭63-152368、またはTetrahedron 53, 1729(1997)に記載された方法が挙げられる。)により合成できる。

または、式(1-10)の化合物は、式(1-9)で表されるニトリル誘導体をテトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基で処理し、式(1-8)の化合物と反応させて合成することができる。反応温度は、約-80℃～約150℃の範囲から選択される。

式(1-9)で表されるニトリル誘導体がアセトニトリルの場合は、次の方法によって式(1-10)の化合物を合成することもできる。

すなわち、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒と水素化ナトリウムなどの塩基の混合物を加熱還流させた混合物に対し、式(1-8)の化合物、アセトニトリル、および不活性溶媒の混合物を滴下し、反応させることによって式(1-10)の化合物を合成することができる。

式(1-10)の化合物は、以下に示す方法でも合成できる。

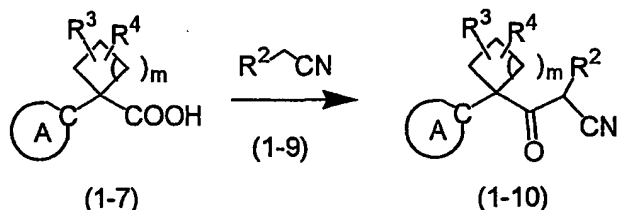


(式中、環A、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{E}^1$ およびmは前記と同義であり、 $\text{E}^2$ は脱離基を表す。 $\text{R}^{51}$ は、 $-(\text{CH}_2)_2\text{R}^{51}$ として、 $-\text{R}^2$ を表す基である。)

すなわち、式(1-12)の化合物を前記と同様の方法で合成した後、これを、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、式(1-13)の化合物、または式(1-14)で表されるようなオレフィン誘導体等と、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で反応させることによって、式(1-10)の化合物を合成することもできる。 $\text{E}^2$ における脱離基としては、臭素原子、ヨウ素原子、塩素原子のハロゲン原子、またはメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基等が挙げられる。反応温度は、約0℃～約100℃の範囲から選択される。

また、式(1-10)の化合物は、以下に示す方法でも合成できる。





(式中、環A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびmは前記と同義である。)

すなわち、式(1-10)の化合物は、式(1-9)で表されるニトリル誘導体を不活性溶媒中塩基で処理した活性体と、式(1-7)のカルボキシ基を活性化

5 した化合物を反応させて合成することができる。式(1-7)の化合物のカルボキシ基を活性化させる方法としては、通常用いられるものが使用可能であり、例えば、ラロック文献に記載の方法に従って実施することができる。具体的なカルボキシ基の活性化方法としては、式(1-7)の化合物を酸アジド、リン酸エステル、スルホン酸エステル、アミド、チオエステル、酸ハライド、酸無水物、

10 または混合酸無水物に変換する方法などが挙げられる。

カルボキシ基を活性化した式(1-7)の活性体と、水素化ナトリウムなどの塩基で処理した式(1-9)の活性体との反応について以下に説明する。

式(1-9)の活性体の使用量としては、例えば式(1-7)の活性体に対して、1～5当量の範囲が挙げられ、好ましくは1～2当量の範囲が挙げられる。

15 反応溶媒としては、例えばカルボキシ基の活性化反応で使用したテトラヒドロフランなどの溶媒と同様の溶媒が使用できる。反応温度としては、例えば約-78℃～約50℃の範囲が挙げられ、好ましくは約-20℃～約0℃の範囲が挙げられる。

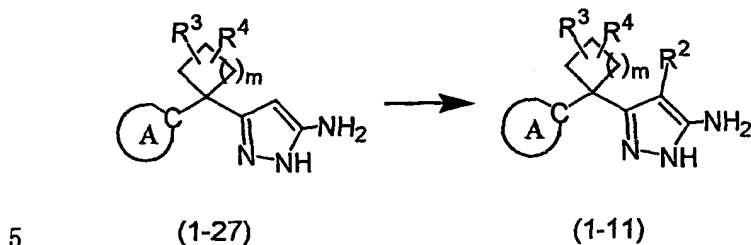
#### 6) 工程6

20 式(1-11)の化合物は、式(1-10)で表されるシアノケトン、エタノールなどの不活性溶媒中、ヒドラジン・1水和物と反応させて合成することができる。ヒドラジン・1水和物は、式(1-10)の化合物に対して、通常1～20当量用いる。反応温度は、約15℃～約120℃の範囲から選択されるが、通常還流下に反応を行う。

25 式(1-11)の化合物は、他に、当業者に知られている方法(例えばA. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol. 5, 273-291

(1984)記載の方法等)に従って合成することもできる。

式(1-11)において、 $R^2$ がハロゲン原子の場合、式(1-11)の化合物は、以下に示すように、J. Heterocyclic Chem. 32, 1351 (1995)に記載された方法等を用いて製造することができる。

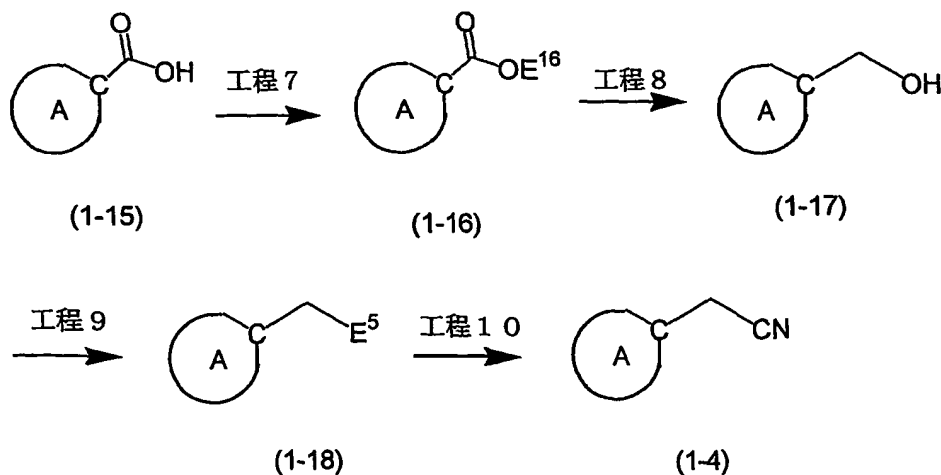


(式中、環A、 $R^3$ 、 $R^4$ およびmは前記と同義であり、 $R^2$ は、ハロゲン原子を表す。)

すなわち、式(1-11)の化合物は、式(1-27)の化合物を、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、N-クロロこはく酸イミドなどのハロゲン化合物と反応させることにより合成することができる。反応温度は、約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～約 $50^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択される。

10

式(1-4)の化合物は、市販品を用いるか、公知の方法で合成するなどして、容易に得ることができる。また、例えば、以下の工程7～10に示す方法で合成できる。



15

(式中、環Aは前記と同義であり、 $E^5$ は脱離基を表し、 $E^{16}$ は置換または無置換のアルキル基を表す。)

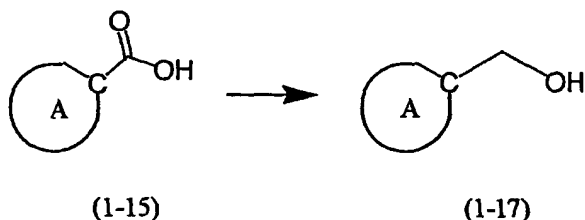
## 7) 工程7

式(1-15)の化合物を製造法1の工程4と同様の方法によってエステル化し、式(1-16)の化合物を合成することができる。ここで式(1-15)の化合物は、市販品を用いるか、公知の方法で合成するなどして、容易に得ることができる。合成方法については、ラロック文献に記載された方法等を用いることができる。

## 8) 工程8

次に、式(1-16)の化合物を、エタノール、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド試薬と反応させることによって、式(1-17)の化合物を合成することができる。反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ ～約 $80^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択される。

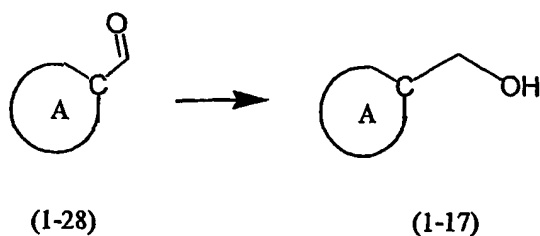
式(1-17)の化合物は、以下に示す方法でも合成できる。



(式中、環Aは、前記と同義である。)

すなわち、式(1-15)の化合物を、ジエチルエーテルなどの不活性溶媒中、水素化アルミニウムリチウムなどのヒドリド試薬を反応させることによって、式(1-17)の化合物を合成することができる。反応温度は、約 $10^{\circ}\text{C}$ ～約 $80^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択されるが、通常還流下に反応を行う。

また、式(1-17)の化合物は、以下に示す方法でも合成できる。



(式中、環Aは、前記と同義である。)

式(1-17)の化合物は、製造法1の工程8に記載された方法で合成するこ

とができる。

#### 9) 工程 9

式 (1-17) の化合物は、ラロック文献に記載された方法等、当業者によく知られている方法を用いて前記式 (1-18) の化合物へ導くことができる。

- 5        また、式 (1-17) の化合物における水酸基を、適当な溶媒中、トリフェニルホスフィン、および四塩化炭素もしくは四臭化炭素と反応させることによって、塩素原子または臭素原子等のハロゲン原子に変換し、式 (1-18) の化合物へ導くことができる。ここで、溶媒としては、通常前記の四塩化炭素もしくは四臭化炭素を、溶媒を兼ねて用いるが、ベンゼン等の不活性溶媒を用いることもできる。
- 10        反応温度は、約  $-70^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択される。

さらに、式 (1-17) の化合物における水酸基を、ジクロロメタンなどの適当な溶媒中、塩化チオニルまたは臭化チオニルと反応させることによって、塩素原子または臭素原子に変換し、式 (1-18) の化合物へ導くことができる。反応温度は、約  $-70^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択される。

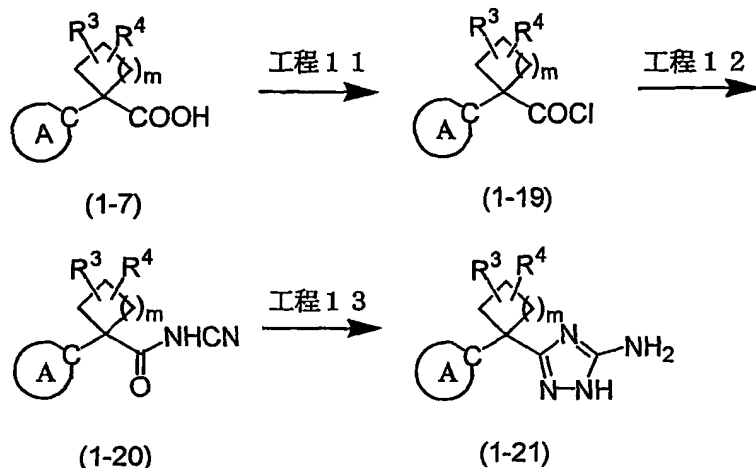
#### 15        10) 工程 10

式 (1-18) の化合物は、ラロック文献に記載された方法等、当業者にとってよく知られた方法で、式 (1-4) の化合物へ導くことができる。

- 具体的には、例えば、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、ジメチルスルホキシドなどの不活性溶媒中、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等と、置換
- 20        反応を行うことができる。不活性溶媒として、ジメチルスルホキシドを使用した場合、塩基は非存在下で、反応を行うことができる。反応温度は、約  $-80^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$  の範囲から選択される。

- 式 (1-5) の化合物、式 (1-9) の化合物、式 (1-13) の化合物、および式 (1-14) の化合物は、市販品を用いるか、公知の方法で合成するなど
- 25        して、容易に得ることができる。合成方法については、ラロック文献に記載された方法等を用いることができる。

式 (1-1) において  $-Z=$  が  $-N=$  で表される場合 (式 (1-21))



(式中、環A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびmは前記と同義である。)

#### 1 1) 工程 1 1

式(1-19)の化合物は、式(1-7)の化合物を、トルエンなどの不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩化チオニルと反応させて合成することができる。塩化チオニルは、式(1-7)の化合物に対して、通常1~3当量用いる。添加物としては、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は、約-30℃~約100℃の範囲から選択される。

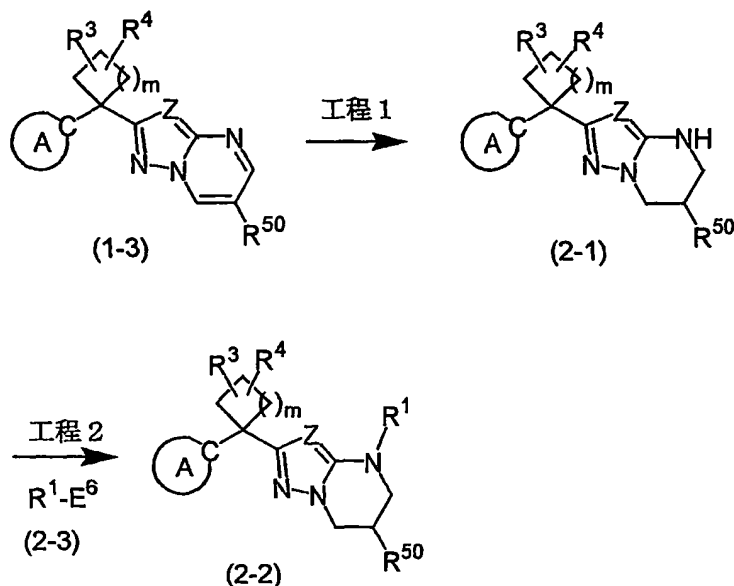
#### 1 2) 工程 1 2

式(1-20)の化合物は、式(1-19)の化合物を、アセトンなどの不活性溶媒中、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下、シアナミドと反応させて合成することができる。シアナミドは、式(1-19)の化合物に対して、通常1~10当量用いる。塩基は、式(1-19)の化合物に対して、通常1~10当量用いる。反応温度は、約-30℃~約100℃の範囲から選択される。

#### 1 3) 工程 1 3

式(1-20)の化合物は、製造法1の工程6と同様な方法で、式(1-21)の化合物へ導くことができる。

製造法2:



(式中、環A、Z、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{50}$ および $m$ は前記と同義であり、 $E^6$ は脱離基または水酸基を表す。)

#### 1) 工程 1

- 5 式(2-1)の化合物は、式(1-3)の化合物を、不活性溶媒中、還元することによって合成することができる。還元剤としては、ヨウ化水素、硫化水素、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム等の水素化物、亜鉛、鉄、錫等の金属等が挙げられる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、
- 10 ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、またはメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。反応温度は、約 $-70^{\circ}C$ ～約 $80^{\circ}C$ の範囲から選択される。また、水素ガス雰囲気下、不活性溶媒中、白金触媒、パラジウム触媒、銅触媒等を用いた接触水素還元を行ってもよい。不活
- 15 性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約 $-70^{\circ}C$ ～約 $80^{\circ}C$ の範囲から選択される。

具体的には、例えば不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド試薬と反応させて製造することができる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約0℃～約80℃の範囲から選択される。

## 2) 工程2

E<sup>6</sup>が脱離基の場合、式(2-2)の化合物は、式(2-1)の化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下に式(2-3)の化合物と反応させることにより合成することができる。

ここで、式(2-3)中、E<sup>6</sup>は具体的には、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基等が挙げられる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属塩、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)等の有機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、t-ブトキシカリウム等のアルコキシアルカリ金属等が挙げられる。また、E<sup>6</sup>が塩素原子もしくは臭素原子で表される場合、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等の添加剤を用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約0℃～約150℃の範囲から選択される。

E<sup>6</sup>が水酸基の場合(ここでR<sup>1</sup>はR<sup>15</sup>COを表す(R<sup>15</sup>は前記と同義である。))、式(2-2)の化合物は、式(2-1)の化合物を、不活性溶媒中、縮合剤を用いて、必要に応じて塩基の存在下に、式(2-3)の化合物と反応させることにより合成することができる。また、場合によっては相関移動触媒を用いることもできる。

塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限

定されないが、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン (DBU) , 1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] のナー5-エン (DBN) 、1, 4-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン

- 5 (DABCO) 、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。相間移動触媒としては、例えばテトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩、または、18-クラウン-6-エーテル等
- 10 のクラウンエーテル等が挙げられる。

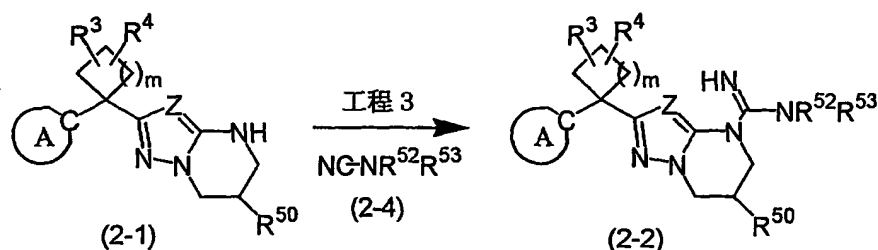
- 縮合剤としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善) 22巻に記載されているものなどが挙げられる。例えば、シアノリン酸ジエチルもしくはジフェニルホスホリルアジド等のリン酸エステル類、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩、もしくはジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、2, 2'-ジピリジルジスルフィド等のジスルフィド類と
- 15 トリフェトリフェニルホスフィンのようなホスフィン類を組み合わせたもの、N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリド等のリンハライド類、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を組み合わせたもの、2-クロロ-1-
- 20 -メチルピリジニウムヨウダイド等の2-ハロー-1-低級アルキルピリジニウムハライド類等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン
- 25 化炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル、N, N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンホスホアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約-70℃~約80℃の範囲から選択される。

また、式(2-2)において、R<sup>1</sup>が、置換もしくは無置換のアルキル基で表



される場合、式(2-1)の化合物を上記に挙げた方法等でアシル化した後、水素化リチウムアルミニウム、ジボラン等の還元剤を用いることにより、合成することもできる。

また、式(2-2)において、 $R^1$ がアミノ基を表す場合、実施例に記載された方法、または国際特許公開W098/47880号もしくは国際特許公開W001/057742記載された方法等を用いて合成することができる。

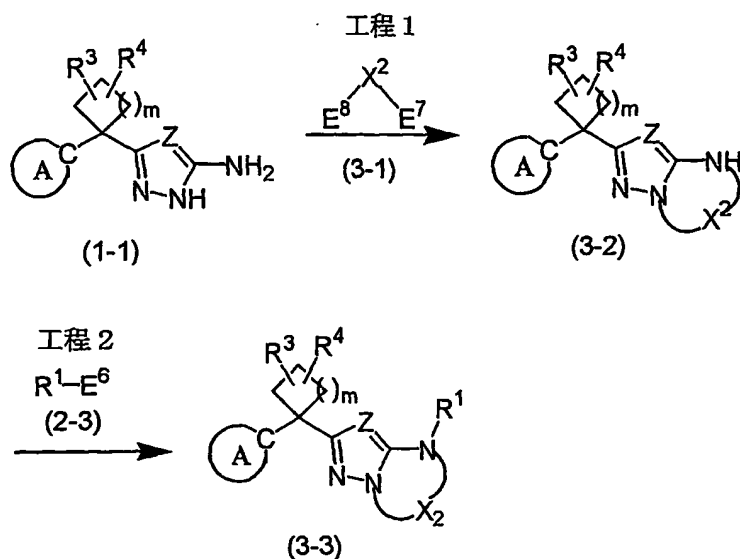


(式中、環A、Z、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{50}$ およびmは前記と同義であり、 $R^{52}$ および $R^{53}$ は、独立して、 $R^1$ がアミノ基を表す場合のアミノ基の置換基を表す。)

例えば、式(2-1)に、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に式(2-4)などのシアノ化アミン類と反応させることにより、式(2-2)の化合物を合成することができる。

式(2-3)の化合物、または式(2-4)の化合物は、市販品を用いるか、ラロック文献に記載された方法等、当業者にとってよく知られた方法で合成することができる。

製造法3 ( $-X-$ が $-NR^1-X^2-$ で表される場合) :



(式中、環A、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、E<sup>6</sup>およびmは前記と同義であり、E<sup>7</sup>およびE<sup>8</sup>は、脱離基を表し、X<sup>2</sup>は、置換もしくは無置換のアルキレンを表す。)

上記X<sup>2</sup>において、アルキレンとしては炭素数2から4のアルキレンが挙げられ、具体的には、エチレン、プロピレン、ブチレン等が挙げられる。アルキレン上の置換基としてはアルキル基、アルコキシ基、カルボニル基、アルケニル基などが挙げられる。

#### 1) 工程 1

式(3-2)の化合物は、式(1-1)の化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下に式(3-1)の化合物と反応させることにより合成することができる。

ここで、式(3-1)中、E<sup>8</sup>またはE<sup>7</sup>として具体的には、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等のハロゲン原子、またはメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基等が挙げられる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属塩、トリエチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン

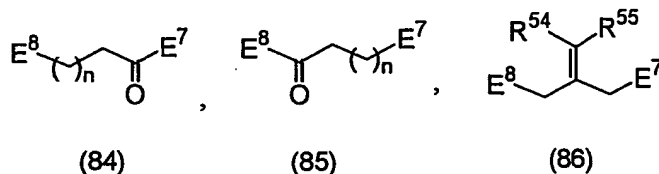
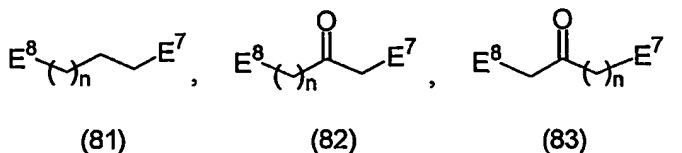
(DBN)等の有機アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等のアルコキシアルカリ金属等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン

等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。  
反応温度は、約 0℃～約 150℃の範囲から選択される。

## 2) 工程 2

式 (3-2) の化合物は、製造法 2 に記載された方法で、式 (3-3) の化合物へ導くことができる。

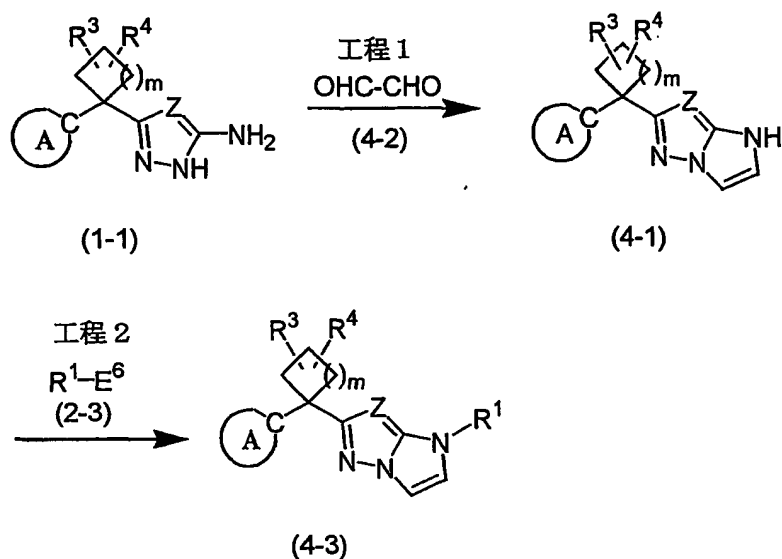
ここで、式 (3-1) の化合物としては具体的には、式：



(式中、 $\text{E}^8$ 、 $\text{E}^7$ および $n$ は、前記と同義であり、 $\text{R}^{54}$ および $\text{R}^{55}$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。) で表される化合物などが挙げられる。式 (3-1) の化合物は、市販品を用いるか、公知の方法で合成することができる。

式 (3-3) の化合物は、例えばケトン部分を水素化ホウ素ナトリウムなどのヒドリド試薬で還元すること、またはオレフィン部分をパラジウム炭素などの触媒存在下に水素添加によって還元することにより、水酸基もしくはアルキル基などの置換基へ変換することもできる。具体的には前記ラロック文献に記載された方法等を用いることができる。

## 製造法 4



(式中、環A、Z、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $E^6$ およびmは前記と同義である。)

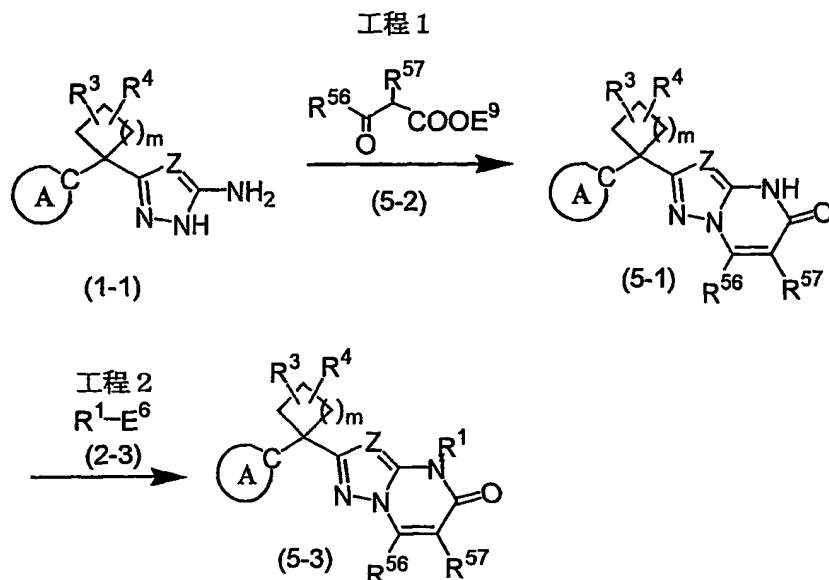
#### 1) 工程 1

式(4-1)の化合物は、式(1-1)の化合物を式(4-2)の化合物と、  
 5 不活性溶媒中、反応させることによって合成することができる。不活性溶媒とし  
 ては、水溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフ  
 ラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチ  
 ルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化  
 水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等  
 10 が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約20℃～約15  
 0℃の範囲から選択される。

#### 2) 工程 2

式(4-3)の化合物は、式(4-1)の化合物から、製造法2に記載された  
 方法により合成することができる。

15 製造法 5



(式中、環A、Z、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $E^6$ およびmは前記と同義であり、 $E^9$ は、置換または無置換のアルキル基などの、エステル保護基を表し、 $R^{56}$ および $R^{57}$ は、水素原子、またはアルキル基などの置換基を表す。)

# 5 1) 工程 1

式(5-1)の化合物は、不活性溶媒中、塩基存在下に、式(1-1)の化合物と式(5-2)の化合物を反応させることによって合成することができる。 $E^9$ としては、前記 $E^1$ と同じものが挙げられる。不活性溶媒としては、水溶媒、酢酸、プロピオン酸等の有機酸、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、ベンゼン、トルエン等のベンゼン系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約20℃～約150℃の範囲から選択される。塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、N,N'-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。

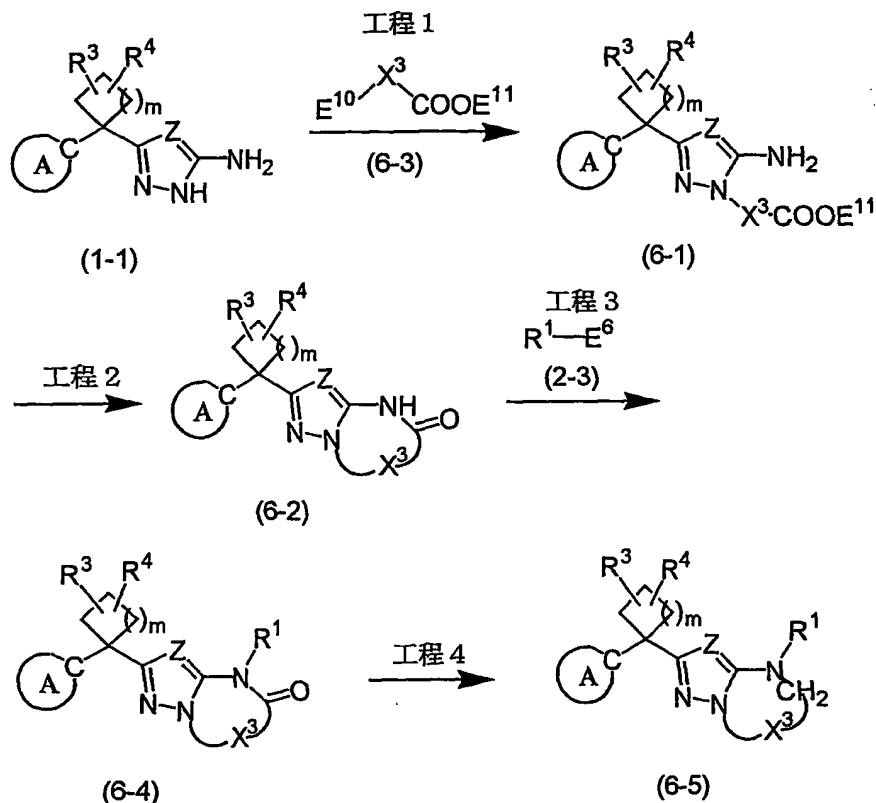
式(5-2)の化合物は、市販品を用いるか、公知の方法で合成することがで

きる。

## 2) 工程 2

式 (5-3) の化合物は、式 (5-1) の化合物から、製造法 2 に記載された方法により合成することができる。

5 製造法 6 (X が  $-\text{NR}^1-\text{CO}-\text{X}^3-$  で表される場合) :



(式中、環 A、Z、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{E}^6$  および  $m$  は前記と同義であり、 $\text{E}^{10}$  は、脱離基を表し、 $\text{E}^{11}$  は、置換または無置換のアルキル基を表し、 $\text{X}^3$  は、置換もしくは無置換の  $\text{C}_1-\text{C}_3$  アルキレンを表す。)

10  $\text{X}^3$  において、アルキレンはメチレン、エチレン、またはプロピレンである。  
該アルキレンの置換基としては、 $\text{X}^2$  における置換基と同じものが挙げられる。

## 1) 工程 1

式 (6-1) の化合物は、不活性溶媒中、式 (1-1) の化合物と、式 (6-3) の化合物を塩基の存在下に反応させることによって製造できる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、

15

炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、ナトリウムメトキシド、*t*-ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-アルキルモルホリン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、*N*, *N'*-ジアルキルベンジルアミン、*N*, *N'*-ジアルキルアニリン等の有機アミンが挙げられる。これらの塩基が液体の場合、これらを溶媒として用いることもできる。

不活性溶媒としては、水溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、*N*, *N'*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は約-20℃~約150℃の範囲から選択される。

## 2) 工程2

式(6-1)の化合物は、不活性溶媒中、塩基の存在下に環化することにより、式(6-2)の化合物に導くことができる。塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、*N*, *N'*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は約-20℃~約150℃の範囲から選択される。

## 3) 工程3

式(6-4)の化合物は、式(6-2)の化合物から、製造法2の工程2に記載された方法により合成することができる。

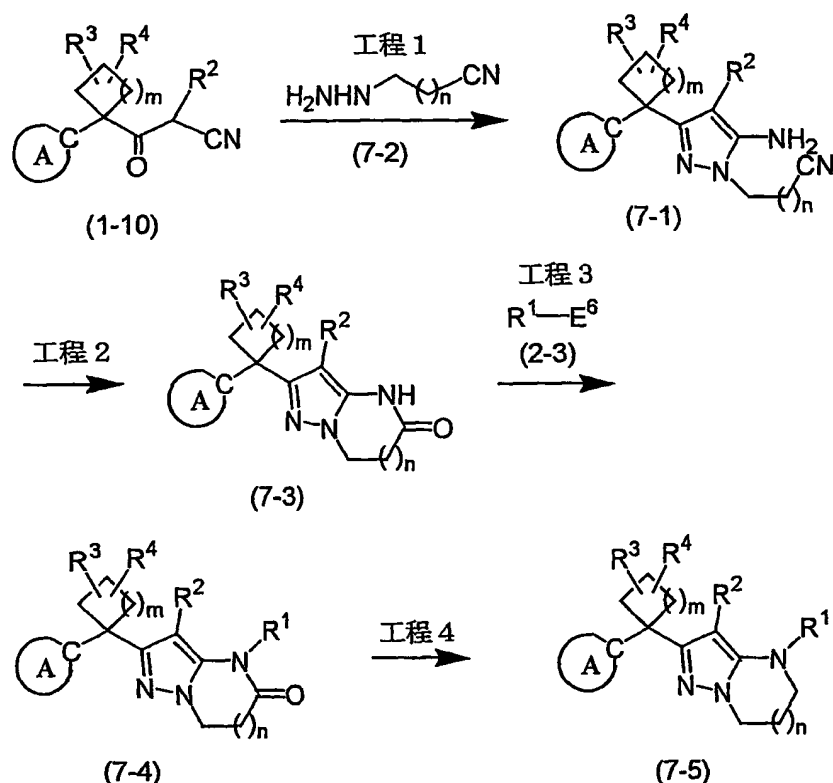
## 4) 工程4

式(6-5)の化合物は、式(6-4)の化合物から、製造法1の工程8に記

載された方法により合成することができる。

式(6-3)の化合物は、市販品を用いるか、当業者によく知られた方法で合成することができる。

#### 製造法7



(式中、環A、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{E}^6$ 、 $n$ および $m$ は前記と同義である。)

#### 1) 工程1

式(7-1)の化合物は、式(1-10)の化合物から、製造法1の工程6に記載された方法により合成することができる。

#### 2) 工程2

式(7-3)の化合物は、不活性溶媒中、式(7-1)の化合物を、塩基で処理することによって合成できる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられる。また、水酸化アルカリ金属の水溶液を用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、エタノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテル等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。



反応温度は、約 80℃～約 250℃の範囲から選択される。

3) 工程 3

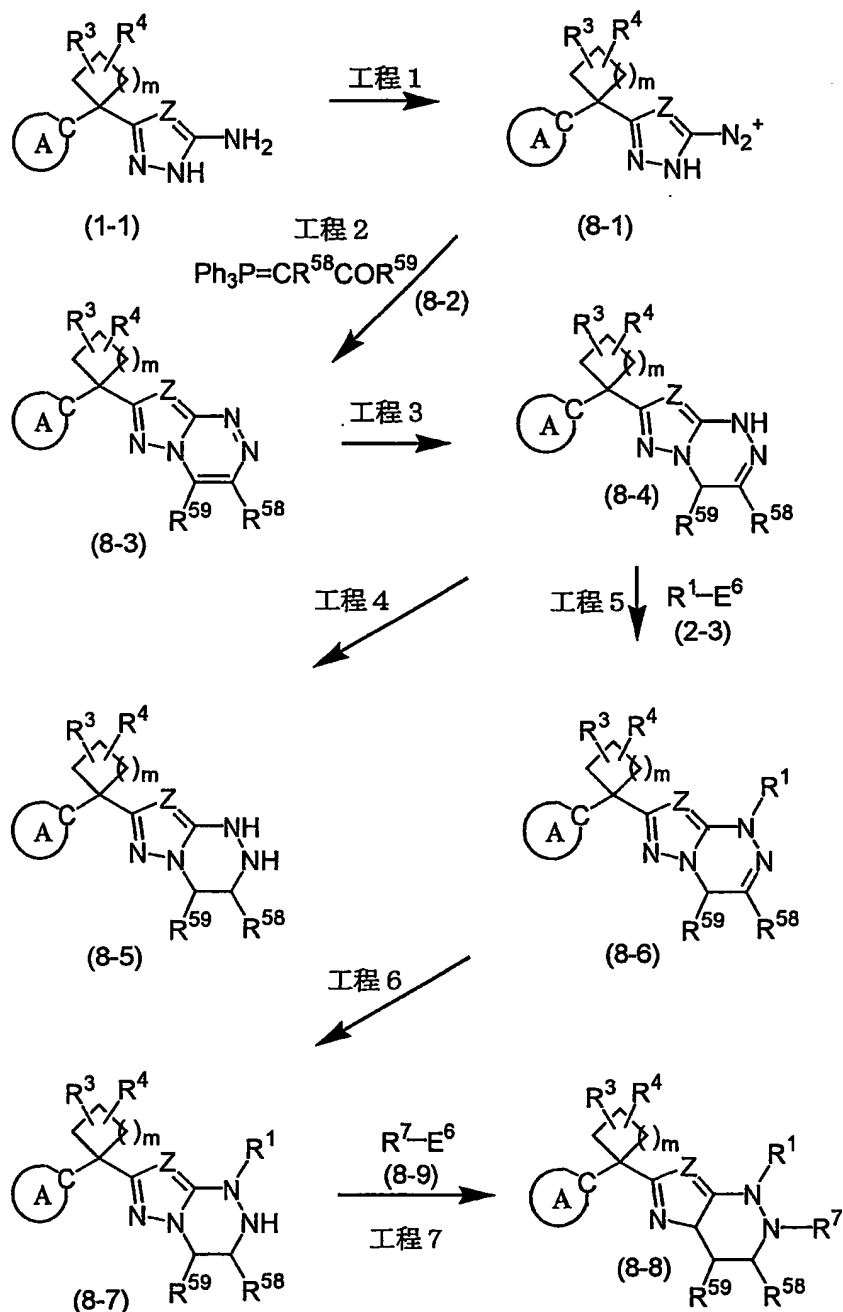
式(7-4)の化合物は、式(7-3)の化合物から、製造法2の工程2に記載された方法により合成することができる。

5 4) 工程 4

式(7-5)の化合物は、式(7-4)の化合物から、製造法1の工程8に記載された方法により合成することができる。

式(7-2)の化合物は、市販品を用いるか、当業者によく知られた方法で合成することができる。具体的にはSynthesis 485 (1987) に示されている方法等  
10 が挙げられる。

製造法 8



(式中、環A、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、E<sup>6</sup>およびmは前記と同義であり、R<sup>58</sup>およびR<sup>59</sup>は、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。)

5

#### 1) 工程 1

式(8-1)の化合物は、式(1-1)の化合物を、溶媒中、酸存在下、亜硝酸ナトリウムと反応させることによって合成できる。溶媒としては、塩酸、臭化

水素酸等の無機酸の水溶液が挙げられる。前記の酸性水溶液をそのまま溶媒として用いるか、あるいはアセトン、またはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等との混合溶媒であってもよい。反応温度は、約-50℃～約50℃の範囲で選択される。好ましくは約-10℃～約10℃の範囲が挙げられる。得られた式(8-1)の化合物は、単離することなく次の工程で用いることができる。

## 2) 工程2

式(8-3)の化合物は、式(8-1)の化合物を、不活性溶媒中、中性条件下、式(8-2)の化合物と反応させることによって合成できる。ここで、中性条件は、約pH7.0～約pH8.0の範囲から選択される。以下に反応の手順を説明する。まず、式(8-1)の化合物に上記の不活性溶媒を加え、水酸化ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の水溶液を加え、中性条件となるよう調製する。続いて、式(8-2)の化合物を加える。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等などのハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約-20℃～約50℃の範囲で選択される。好ましくは、約-10℃～約30℃の範囲が挙げられる。

## 3) 工程3

式(8-4)の化合物は、式(8-3)の化合物を、不活性溶媒中、還元することによって合成することができる。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、またはジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等エーテル系溶媒が挙げられる。反応温度は、約0℃～約80℃の範囲で選択される。

また、式(8-4)の化合物は、式(8-3)の化合物を、不活性溶媒中、水素雰囲気下、例えばパラジウム炭素等の触媒存在下に反応を行うことによって合成することができる。不活性溶媒としては、エタノール、メタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、酢酸、プロピオン酸等の有機酸、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げら

れ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約0℃～約40℃の範囲で選択される。

#### 4) 工程4

式(8-5)の化合物は、式(8-4)の化合物を、溶媒中、酸性条件下、還元することによって合成することができる。還元剤としては、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。溶媒としては、1N塩酸を含むメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。酸性条件は、pH2.0～pH4.0の範囲から選択される。反応温度は、約10℃～約80℃の範囲で選択される。

#### 10 5) 工程5

式(8-6)の化合物は、式(8-4)の化合物から、製造法2の工程2に記載された方法により合成することができる。

#### 6) 工程6

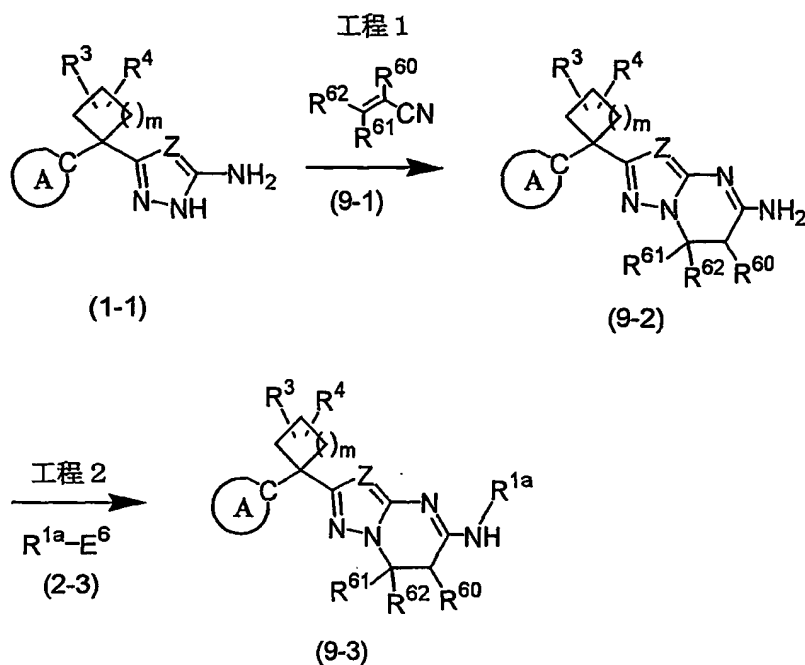
式(8-7)の化合物は、式(8-6)の化合物から、製造法8の工程4に記載された方法により合成することができる。

#### 7) 工程7

式(8-8)の化合物は、式(8-7)の化合物から、製造法2の工程2に記載された方法により合成することができる。

式(8-2)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には例えばJ. Heterocycl. Chem. 35, 81 (1998)に記載されている方法等を用いることができる。式(8-9)の化合物は、市販品を用いるか、ラロック文献に記載された方法等、当業者にとってよく知られた方法で合成することができる。

#### 製造法9



(式中、環A、Z、 $R^3$ 、 $R^4$ および $m$ は前記と同義であり、 $R^{1a}$ はそれぞれ置換もしくはは無置換の、アルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルコキシカルボニル基を表し、 $R^{60}$ 、 $R^{61}$ および $R^{62}$ は、水素原子、またはアルキル基などの置換基を表す。)

5

#### 1) 工程 1

式(9-2)の化合物は、式(1-1)の化合物と、式(9-1)の化合物を、不活性溶媒中、反応させることによって合成できる。不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、N、N'-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、またはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は約0℃～約200℃の範囲から選択される。

10

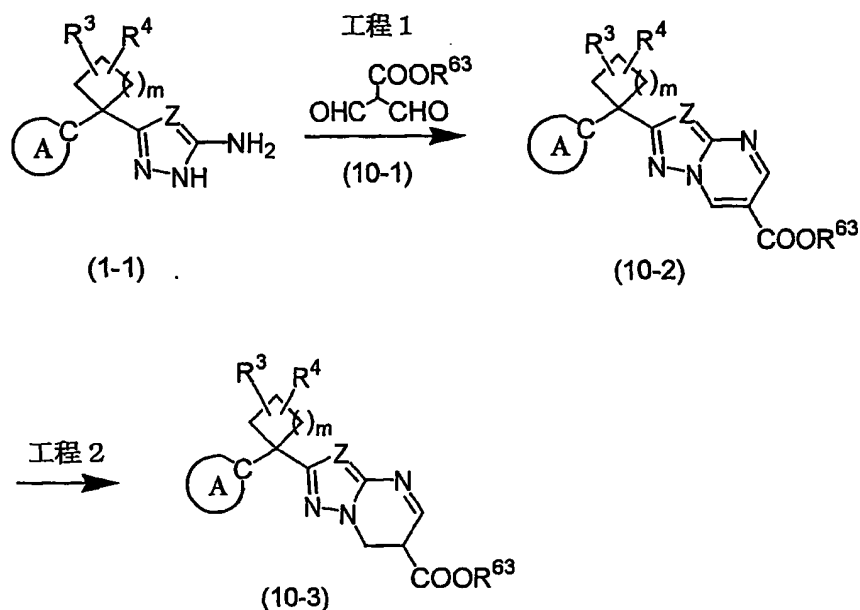
#### 2) 工程 2

式(9-3)の化合物は、式(9-2)の化合物から、製造法2の工程2に記載された方法により合成することができる。

15

式(9-1)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的にはラロック文献に記載されている方法等が挙げられる。

## 製造法 10



(式中、環A、Z、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびmは前記と同義であり、R<sup>63</sup>は、置換または無置換のアルキル基を表す。)

## 5      1) 工程 1

式(10-2)の化合物は、不活性溶媒中、ルイス酸、酸、またはルイス酸と酸の混合物の存在下に、式(10-1)の化合物を反応させて合成することができる。式(10-1)の化合物は、式(10-2)の化合物に対して1~20当量用いる。酸としては、硫酸、塩酸、塩化水素、臭化水素、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ギ酸、酢酸等が挙げられる。ルイス酸としては、  
 10      塩化亜鉛、臭化亜鉛、塩化スズ、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等が挙げられる。上記酸およびルイス酸はこれらの混合物を用いることもできる。また、酸または原料化合物が液体の場合これらは、溶媒として使用することもできる。不活性溶媒としては、例えば、水溶媒、エタノール、メタノール、  
 15      イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、または、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約20℃~約150℃の範囲から選

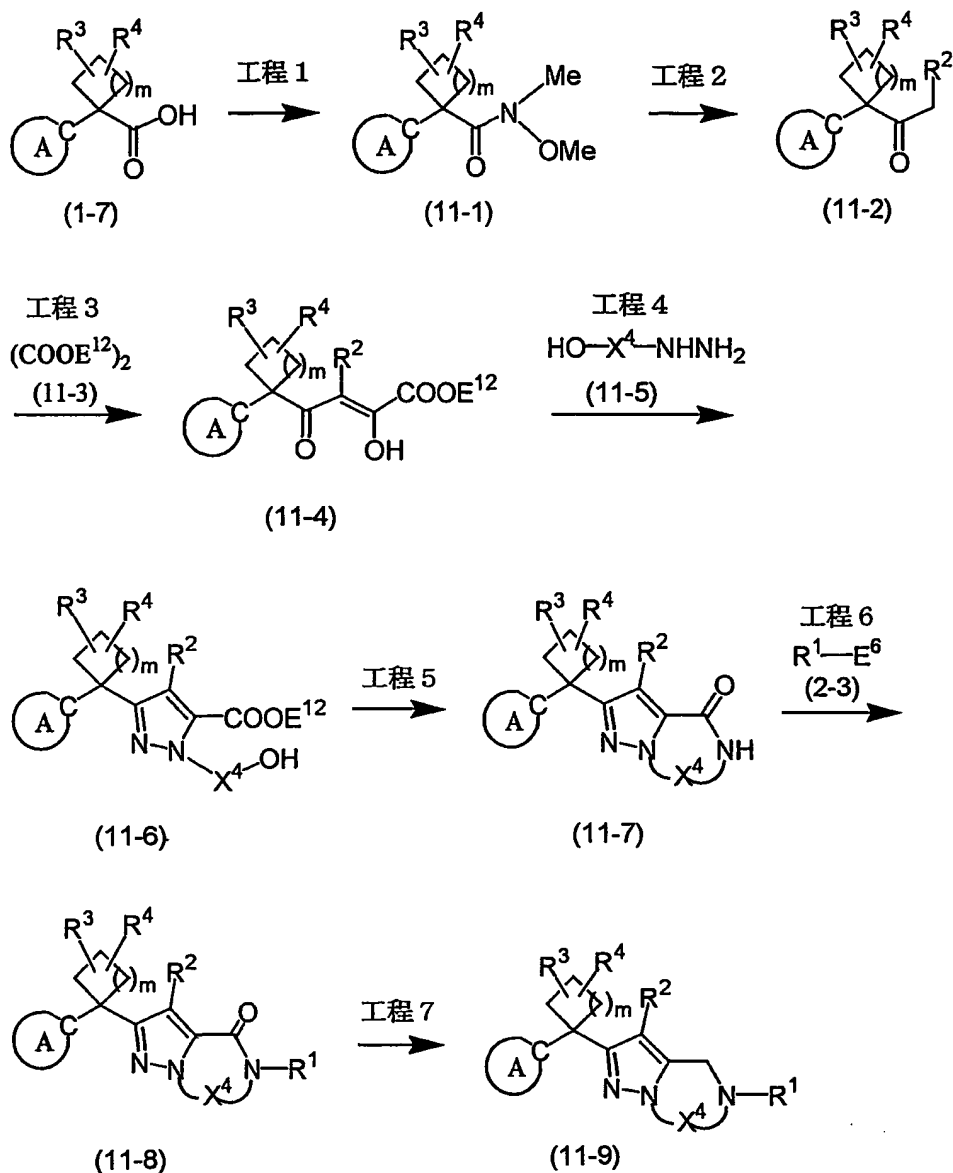
択されるが、通常加熱還流下に反応を行う。

## 2) 工程 2

式 (10-3) の化合物は、式 (10-2) の化合物を、不活性溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド剤と反応させることによって、合成することができる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、N, N'-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、またはジクロロメタン、ジクロロエタン、もしくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は約 -20℃ ~ 約 200℃ の範囲から選択される。

式 (10-1) の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には、J. Org. Chem. 47, 2216 (1982) もしくは Tetrahedron Letters 3979 (1973) に記載されている方法等が挙げられる。

製造法 11 (-X- が  $-\text{CH}_2-\text{NR}^1-\text{X}^4-$ 、または  $-\text{CO}-\text{NR}^1-\text{X}^4-$  で表される場合) :



(式中、環A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $E^6$ およびmは前記と同義であり、 $X^4$ は置換もしくは無置換のアルキレンを表し、 $E^{12}$ は、置換または無置換のアルキル基等を表す。)

- 5 上記 $X^4$ において、アルキレンは、メチレン、エチレン、またはプロピレンであり、該アルキレンの置換基としては、 $X^2$ における置換基と同じものが挙げられる。

#### 1) 工程 1

式(11-1)の化合物は、不活性溶媒中、縮合剤の存在下、式(1-7)と



N, O-ジメチルヒドロキシルアミンを反応させることによって合成することができる。縮合は、製造法 2 の工程 2 と同様な方法にて行うことができる。

## 2) 工程 2

5 式 (11-2) の化合物は、不活性溶媒中、式 (11-1) の化合物にメチルリチウム等、対応するアルキルリチウムを反応させることにより合成することができる。不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は約 -80℃~約 30℃の範囲から選択される。

## 3) 工程 3

10 式 (11-4) の化合物は、不活性溶媒中、塩基で処理した式 (11-2) の化合物と式 (11-3) の化合物と反応させることにより合成することができる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ポタシウムビス (トリメチルシリル) アミド等のアルカリ金属アミド等が挙げられる。不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、塩基で式 (11-2) を処理する際には、約 -80℃~約 -50℃の範囲から選択され、塩基で処理された式 (11-2) と式 (11-3) との反応では、約 -80℃~約 30℃の範囲から選択される。

20 式 (11-3) の化合物は、市販品を用いるか、当業者によく知られた方法で合成することができる。具体的には、Synth. Commun. 28, 1159 (1998) に示されている方法等が挙げられる。

## 4) 工程 4

25 式 (11-6) の化合物は、不活性溶媒中、式 (11-4) の化合物と式 (11-5) の化合物と反応させて合成することができる。不活性溶媒としては、トルエンもしくはベンゼン等の炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、N, N'-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は

約0℃～約150℃の範囲から選択される。

式(11-5)の化合物は、市販品を用いるか、当業者によく知られた方法で合成することができる。

#### 5) 工程5

- 5 式(11-7)の化合物は、式(11-6)の化合物の水酸基を、不活性溶媒中、前記の製造法1の工程2および製造法1の工程9に記載された方法で、臭素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基等の脱離基に変換した後、不活性溶媒中、アジ化ナトリウムなどのアジド化剤でアジド化し、さらに、トリフェニルホスフィン等
- 10 の試薬を用いる還元環化反応によって、合成することができる。アジド化時で使用する不活性溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N, N'-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。還元環化反応で使用する不活性溶媒として、水溶媒、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、アジド化の際
- 15 には、約50℃～約130℃の範囲から選択され、還元環化反応では、約50℃～約100℃の範囲から選択される。

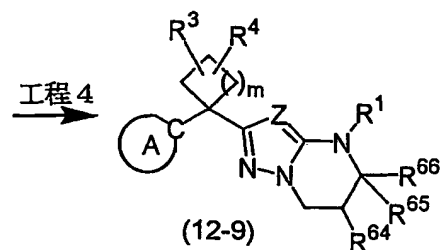
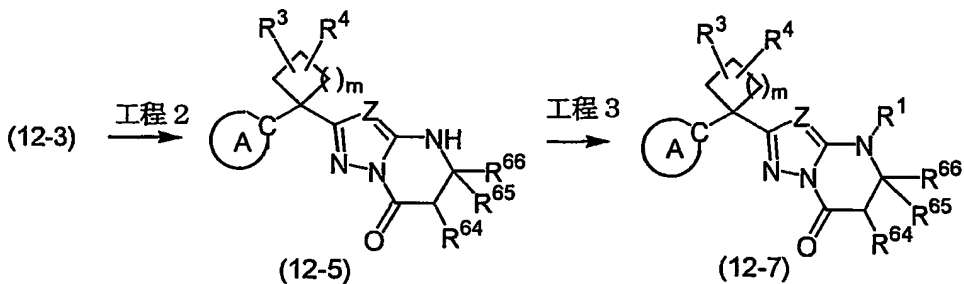
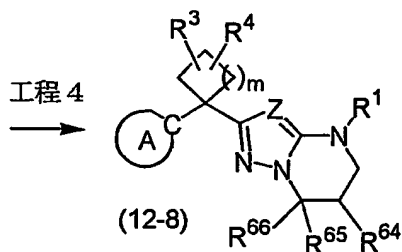
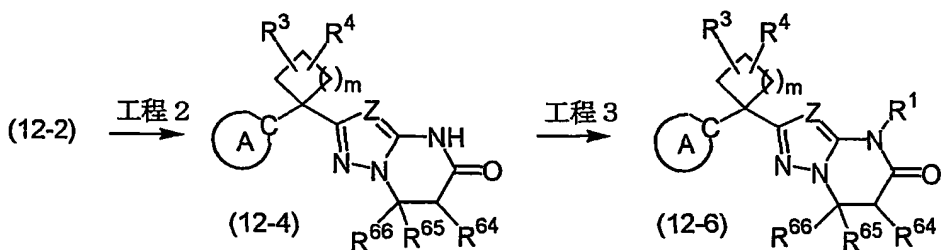
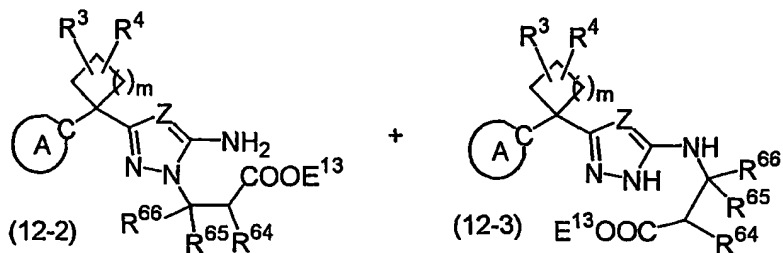
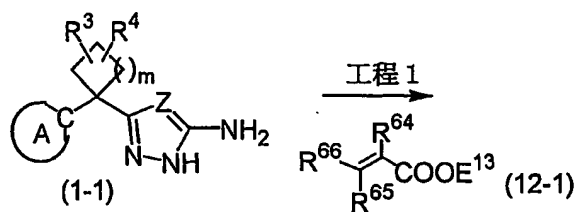
#### 6) 工程6

式(11-8)の化合物は、式(11-7)の化合物から、製造法2の工程2に記載された方法により合成することができる。

#### 20 7) 工程7

式(11-9)の化合物は、式(11-8)の化合物から、製造法1の工程8に記載された方法により合成することができる。

#### 製造法12



(式中、環A、Z、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびmは前記と同義であり、 $E^{13}$ は、アルキル基、置換アルキル基などのエステルの保護基を表し、 $R^{64}$ 、 $R^{65}$ および $R^6$ は、水素原子または置換基を表す。)

#### 1) 工程1

- 5      式(12-2)、および式(12-3)の化合物は、式(1-1)の化合物を、必要に応じて塩基の存在下、不活性溶媒中、式(12-1)の化合物と反応させて合成することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、ナトリウムメトキシド、*t*-ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、*N*-アルキルモルホリン、*N*、*N'*-ジアルキルベンジルアミン、*N*、*N'*-ジアルキルアニリン等の有機塩基等が挙げられる。これらの塩基、または原料化合物が液体の場合、これらを溶媒として用いることもできる。不活性溶媒としては、水溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、*N*、*N'*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、通常約-20℃～約200℃の範囲から選択される。
- 10  
15  
20

式(12-1)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻に示されている方法が挙げられる。

#### 25      2) 工程2

式(12-4)および式(12-5)の化合物は、製造法6と同様に、式(12-2)および式(12-3)からそれぞれ合成できる。

#### 3) 工程3

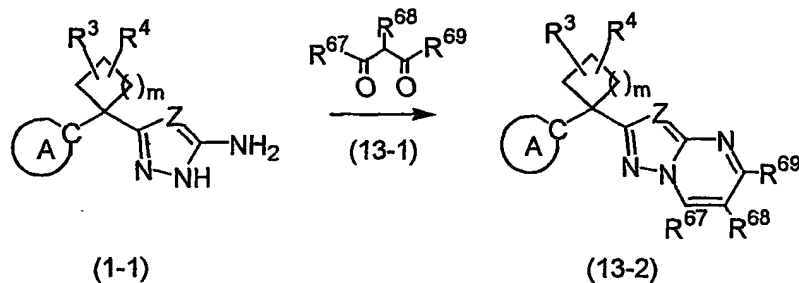
式(12-6)および式(12-7)の化合物は、製造法2と同様に、式(1

2-4) および式(12-5)からそれぞれ合成できる。

#### 4) 工程4

式(12-8)および式(12-9)の化合物は、製造法1の工程8と同様に、式(12-6)および式(12-7)からそれぞれ合成できる。

#### 5 製造法13

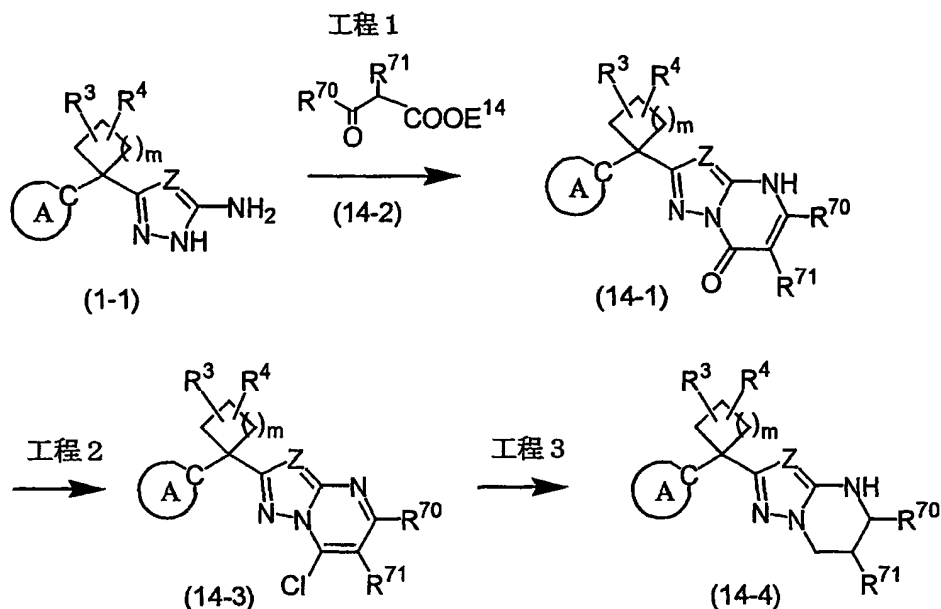


(式中、環A、Z、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびmは前記と同義であり、R<sup>67</sup>、R<sup>68</sup>およびR<sup>69</sup>は、水素原子または置換基を表す。)

式(13-2)の化合物は、式(1-1)の化合物と式(13-1)の化合物を、酸の存在下、不活性溶媒中で反応させて合成することができる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸が挙げられる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、N, N'-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸、プロピオン酸等の有機酸、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は通常約20℃～約200℃の範囲から選択される。

式(13-1)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻、Organic Synthesis (John Wiley & Sons, Inc.) Vol.5 and 6に記載されている方法等が挙げられる。

#### 製造法14



(式中、環A、Z、 $R^3$ 、 $R^4$ およびmは前記と同義であり、 $E^{14}$ は、アルキル基、または置換アルキル基等のエステルの保護基を表し、 $R^{70}$ および $R^{71}$ は、水素原子または置換基を表す。)

#### 5 1) 工程 1

式(14-1)の化合物は、不活性溶媒中、酸存在下に、式(1-1)の化合物と式(14-2)の化合物とを反応させることによって合成することができる。酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられ、これらを溶媒量用いてもよい。不活性溶媒としては、水溶媒、酢酸等の有機酸、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約20℃～約200℃の範囲から選択される。

#### 2) 工程 2

式(14-3)の化合物は、式(14-1)の化合物を、ジメチルアニリンもしくはジェチルアニリン等の塩基の存在下、必要に応じて不活性溶媒中、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤と反応させることにより、合成することができる。不

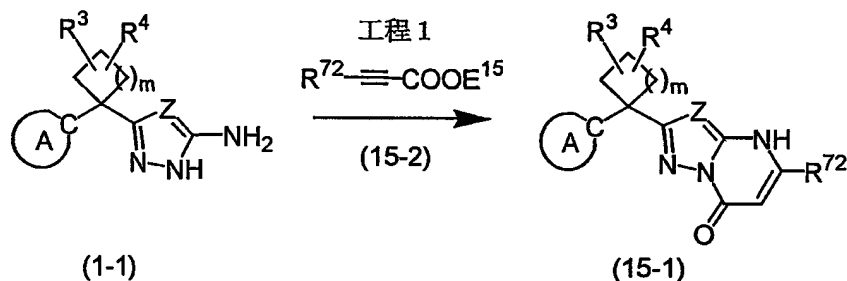
活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であつてもよい。また、ハロゲン化剤や塩基が液体の場合これを溶媒として用いることもできる。反応温度は、約20℃～約150℃の範囲から選択される。

### 3) 工程3

式(14-4)の化合物は、式(14-3)の化合物を、製造法2の工程1に記載された方法等で還元することによって合成することができる。

式(14-2)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻、Organic Synthesis (John Wiley & Sons, Inc.) Vol. 2-5 に示されている方法が挙げられる。

### 製造法15



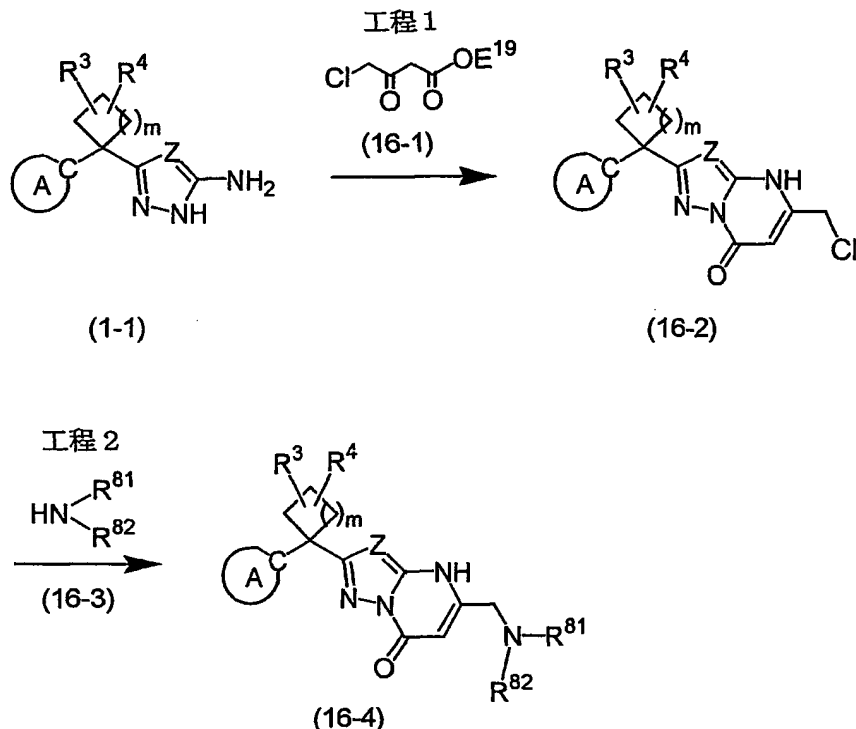
(式中、環A、Z、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびmは前記と同義であり、E<sup>15</sup>は、アルキル基または置換アルキル基等のエステルの保護基を表し、R<sup>72</sup>は、水素原子または置換基を表す。)

式(15-1)の化合物は、不活性溶媒中、式(1-1)の化合物に、式(15-2)の化合物を、付加反応させた後、有機酸存在下、縮合環化反応を行うことによって合成することができる。付加反応で使用する不活性溶媒として、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。縮合環化反応で使用する有機酸として、酢酸、プロピオン酸等が挙げられる。反応温度は、付加反応の際には、約-20℃～約100℃の範囲から選択され、縮合環化反応では、約

50℃～約100℃の範囲から選択される。

式(15-2)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には新実験化学講座(日本化学会編、丸善)14巻に示されている方法が挙げられる。

## 5 製造法16



(式中、環A、Z、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびmは前記と同義であり、E<sup>19</sup>は、アルキル基または置換アルキル基等のエステルの保護基を表し、R<sup>81</sup>およびR<sup>82</sup>は、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、あるいはR<sup>81</sup>とR<sup>82</sup>が一緒になって含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)

### 1) 工程1

式(16-2)の化合物は、不活性溶媒中、式(1-1)の化合物と式(16-1)の化合物を反応させることにより合成することができる。不活性溶媒として、酢酸、プロピオン酸等の有機酸が挙げられる。反応温度は、約30℃～約100℃の範囲から選択される。

### 2) 工程2

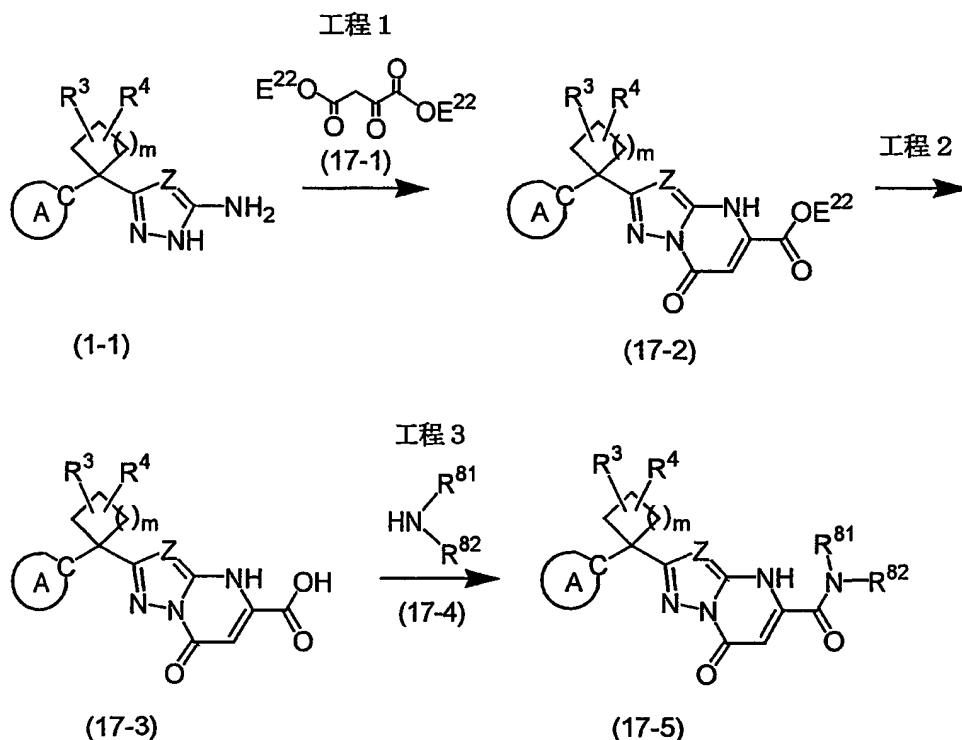
式(16-4)の化合物は、不活性溶媒中、式(16-2)の化合物と式(1



6-3) の化合物を反応させることにより合成することができる。不活性溶媒として、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約30℃～約100℃の範囲から選択される。

式(16-1)の化合物は、市販品を用いるか、当業者によく知られた方法で合成することができる。式(16-3)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的にはラロック文献に記載されている方法等が挙げられる。

#### 製造法17



10 (式中、環A、Z、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>81</sup>、R<sup>82</sup>およびmは前記と同義であり、E<sup>22</sup>は、置換もしくは無置換のアルキル基等のエステル基の保護基を表す。)

#### 1) 工程 1

式(17-2)の化合物は、不活性溶媒中、式(1-1)の化合物と式(17-1)の化合物を反応させることにより合成することができる。不活性溶媒として、酢酸、プロピオン酸等の有機酸が挙げられる。反応温度は、約30℃～約100℃の範囲から選択される。

#### 2) 工程 2

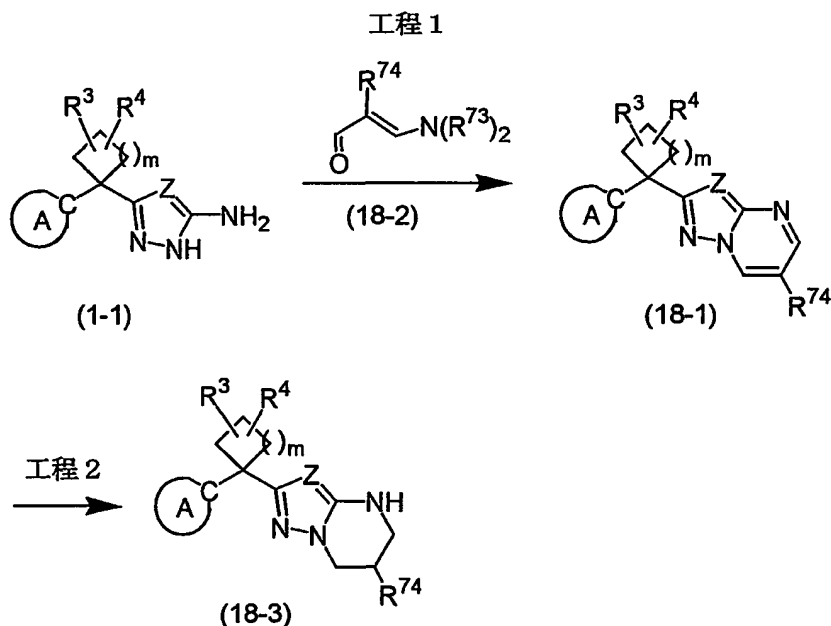
式(17-3)の化合物は、塩基存在下、不活性溶媒中、式(17-2)の化合物を加水分解することにより合成することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられ、通常、その水溶液が使用される。不活性溶媒として、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約50℃～約100℃の範囲から選択される。

### 3) 工程3

式(17-5)の化合物は、式(17-4)の化合物から、製造法2の工程2に記載された方法等により合成することができる。

式(17-1)の化合物は、市販品を用いるか、当業者によく知られた方法で合成することができる。式(17-4)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的にはラロック文献に記載されている方法等が挙げられる。

### 製造法18



(式中、環A、Z、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびmは前記と同義であり、R<sup>73</sup>は、アルキル基を表し、R<sup>74</sup>は、水素原子、または置換基を表す。)

### 1) 工程1

式(18-1)の化合物は、不活性溶媒中、酸の存在下に、式(1-1)の化

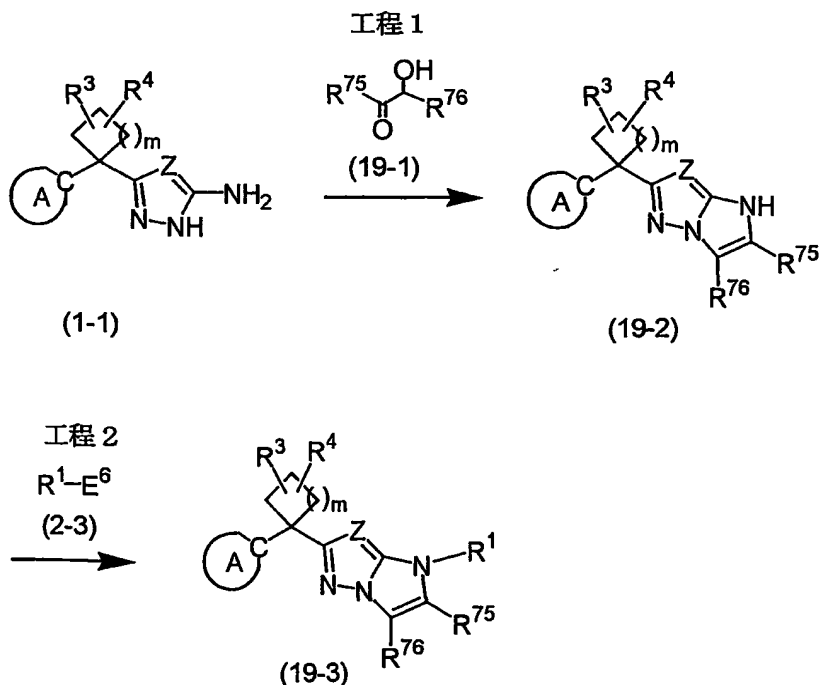
化合物と式(18-2)の化合物を反応させることによって合成できる。酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。不活性溶媒としては、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、N, N'-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約20℃~約200℃の範囲から選択される。

## 2) 工程2

式(18-3)の化合物は、不活性溶媒中、式(18-1)の化合物を還元することによって合成できる。還元方法としては、製造法2の工程1に記載された方法等を用いることができる。

式(18-2)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には特開昭63-48270に示されている方法等が挙げられる。

## 製造法19



(式中、環A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、E<sup>6</sup>およびmは前記と同義であり、R<sup>75</sup>およびR<sup>76</sup>は、水素原子、または置換または無置換のアルキル基を表す。)

## 1) 工程 1

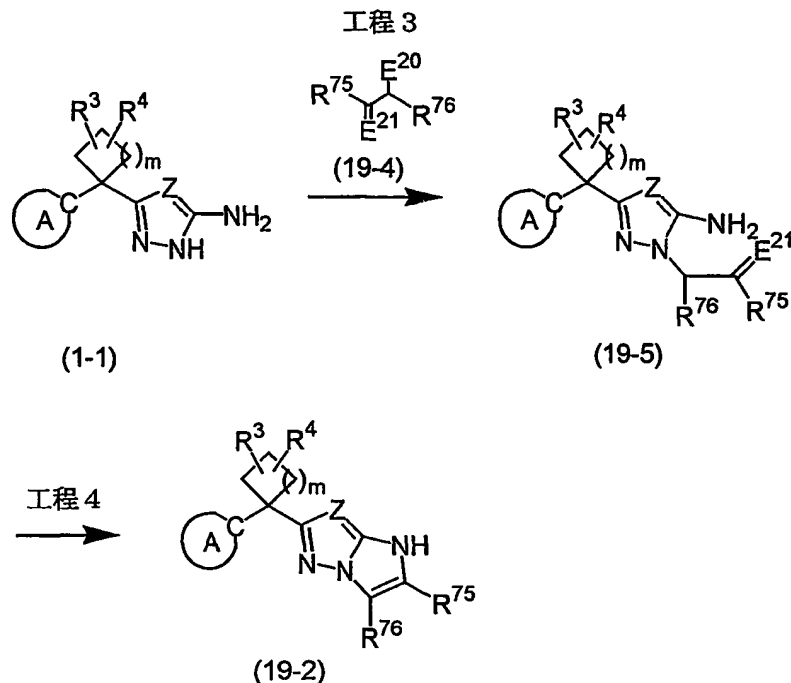
式(19-2)の化合物は、不活性溶媒中、ルイス酸、および/または酸の存在下、式(19-1)の化合物と式(1-1)の化合物を反応させることによって合成できる。ルイス酸としては、ハロゲン化亜鉛、ハロゲン化スズ、ハロゲン化アルミニウム、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等が挙げられる。酸としては、硫酸、塩酸、塩化水素、臭化水素、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ギ酸、酢酸等が挙げられる。ルイス酸および酸は、これらの混合物を用いることもできる。不活性溶媒としては、水溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、N, N'-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、またはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約20℃～約150℃の範囲から選択される。

## 2) 工程 2

式(19-3)の化合物は、式(19-2)の化合物から、製造法2の工程2に記載された方法により合成することができる。

式(19-1)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には、J. Org. Chem. 63, 4129 (1998) に示されている方法等が挙げられる。

また、式(19-2)の化合物は、以下の方法によっても合成できる。



(式中、環A、Z、 $R^3$ 、 $R^4$ およびmは前記と同義であり、 $R^{75}$ および $R^{76}$ は、水素原子、または置換または無置換のアルキル基を表し、 $>C=E^{21}$ はカルボニル基またはアセタールを示す。また、 $E^{20}$ は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、またはp-トルエンスルホニルオキシ基を表す。)

### 3) 工程 3

式(19-5)の化合物は、不活性溶媒中、式(1-1)の化合物を塩基で処理し、式(19-4)の化合物を反応させることによって合成できる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等のアルコキシアルカリ金属、エチルマグネシウムブロマイド等のグリニア試薬、ナトリウムアミド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等のアミド、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等の有機リチウム試薬等が挙げられる。好ましい塩基としては、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は、約-78℃~約100℃の範囲から選択される。得ら

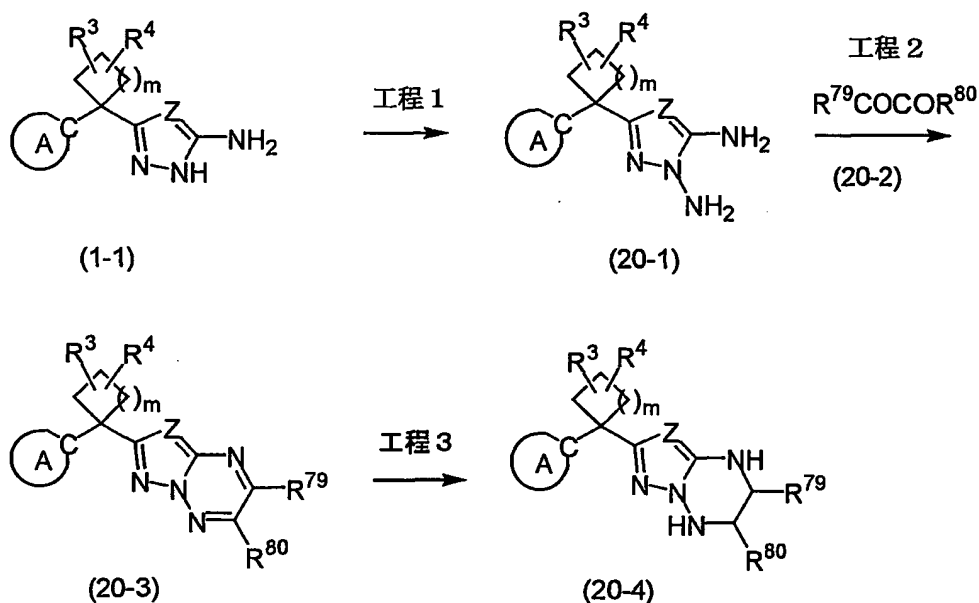
れた式(19-5)の化合物は、単離することなく次の工程で用いることができる。

式(19-4)の化合物は、公知の方法(特開平7-278148)に従って合成することができる。

#### 5 4) 工程4

式(19-2)の化合物は、式(19-5)の化合物から、製造法1の工程1に記載された方法等を用いて、合成することができる。

#### 製造法20



10 (式中、環A、Z、 $R^3$ 、 $R^4$ およびmは前記と同義であり、 $R^{79}$ および $R^{80}$ は、水素原子、置換基を表す。)

工程1および工程2は Synthesis 71(1986) に記載されている方法を参考にし  
て実施できる。

#### 1) 工程1

15 式(20-1)の化合物は、式(1-1)の化合物を、不活性溶媒中、無機塩基存在下、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸と反応させることによって合成することができる。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属が挙げられる。不活性溶媒としては、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は、約一

10℃～約40℃の範囲で選択される。

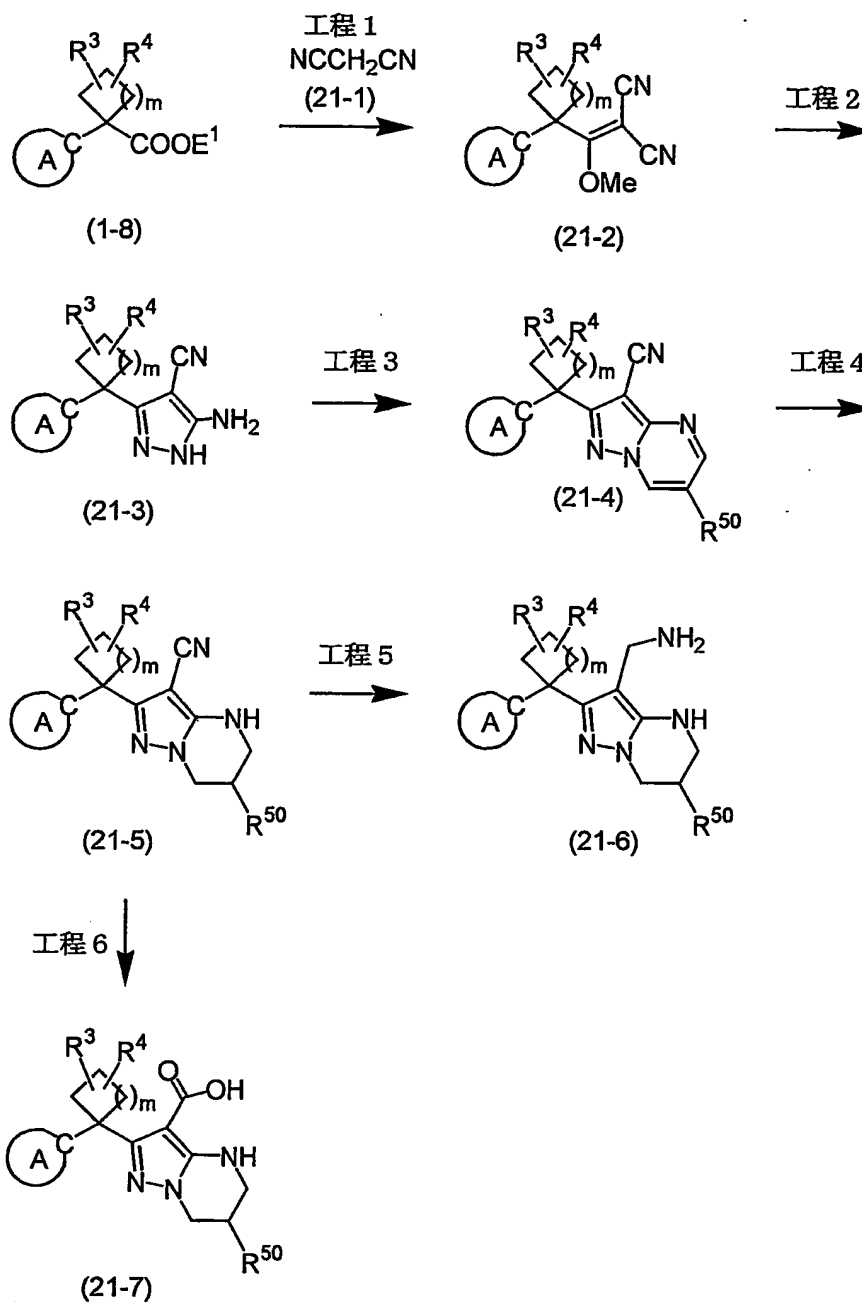
2) 工程2

式(20-3)の化合物は、式(20-1)の化合物を、不活性溶媒中、式(20-2)の化合物と反応させることによって合成することができる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約50℃～約100℃の範囲で選択される。

3) 工程3

式(20-4)の化合物は、式(20-3)の化合物を、溶媒中、酸性条件下、還元することによって合成することができる。還元剤としては、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。溶媒としては、1N塩酸を含むメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。酸性条件は、pH2.0～pH4.0の範囲から選択される。反応温度は、約10℃～約80℃の範囲で選択される。

製造法21



(式中、環A、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{50}$ およびmは前記と同義である。)

#### 1) 工程 1

式(21-2)の化合物は、公知の方法で合成することができる。具体的には、  
 5 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1545 (1996) に示された方法や、以下に例示  
 する方法等が挙げられる。

すなわち、式(21-2)の化合物は、不活性溶媒中、塩基で処理したマロニ



トリル (21-1) と式 (1-8) の化合物と反応させ、有機塩基存在下、ジメチル硫酸で処理することにより合成することができる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド、ナトリウムメトキシド、*t*-ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコール等、ブチルリチウム、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等の有機リチウム試薬等が挙げられる。有機塩基としては、ジエチルアミン、トリエチルアミン等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。塩基でマロニトリルを処理する場合、反応温度は、約-80℃~約30℃の範囲から選択され、塩基で処理したマロニトリルと式 (1-8) の化合物と反応させる場合、約-80℃~約30℃の範囲から選択され、ジメチル硫酸で処理する場合、約30℃~約100℃の範囲から選択される。

## 2) 工程2

式 (21-3) の化合物は、式 (21-2) の化合物から製造法1の工程6に記載された方法で、合成することができる。

## 3) 工程3

式 (21-4) の化合物は、式 (21-3) の化合物から、製造法1の工程1に記載された方法等を用いて、合成することができる。

## 4) 工程4

式 (21-5) の化合物は、式 (21-4) の化合物から、製造法2の工程1に記載された方法等を用いて、合成することができる。

## 5) 工程5

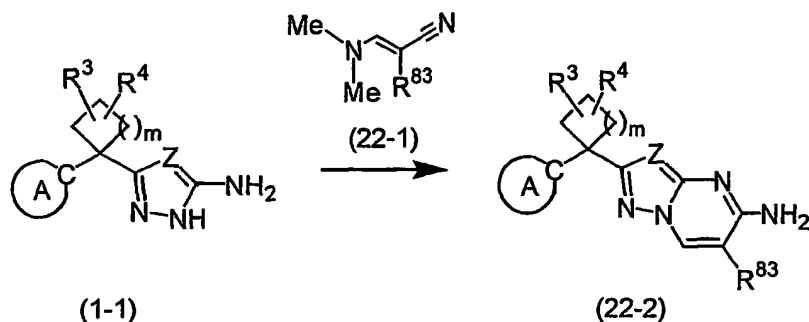
式 (21-6) の化合物は、式 (21-5) の化合物から、製造法1の工程3に記載の方法等を用いて、合成することができる。またはラロック文献等に記載された方法等を用いることができる。

## 6) 工程6

式 (21-7) の化合物は、式 (21-5) の化合物から、ラロック文献等に記載された方法等を用い、合成することができる。

工程 1 から 2 までは、化合物を単離することなく、反応を実施することができる。

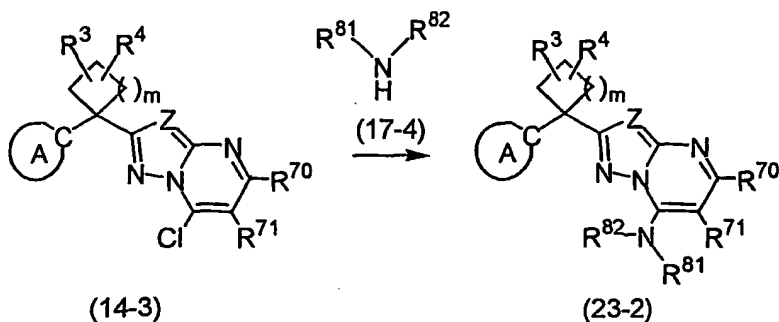
### 製造法 2 2



- 5 (式中、環 A、Z、 $R^3$ 、 $R^4$ および m は前記と同義であり、また  $R^{83}$  は、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。)

- 式 (22-2) は、不活性溶媒中、有機塩基存在下、式 (1-1) の化合物と式 (22-1) の化合物を反応させることによって合成できる。有機塩基としては、ピペリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。
- 10 反応温度は、約 0℃～約 150℃の範囲から選択される。式 (22-1) の化合物は、市販品を用いるか、J. Chem. Res., Synop. 208 (1998) を参考にして合成することができる。
- 15

### 製造法 2 3

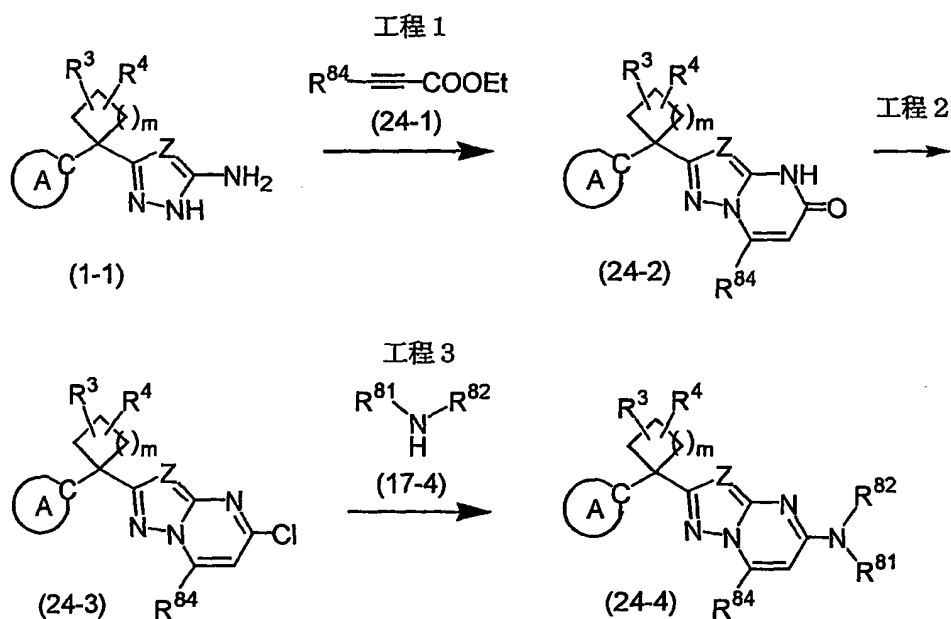


(式中、環 A、Z、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{70}$ 、 $R^{71}$ 、 $R^{81}$ 、 $R^{82}$ および m は前記と同義である。)

式(23-2)は、不活性溶媒中、無機塩基存在下、式(14-3)の化合物と式(17-4)の化合物を反応させることによって合成できる。無機塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約0℃～約150℃の範囲から選択される。

また、式(23-2)の化合物は、Chem. Pharm. Bull. 47, 928 (1999)を参考にして合成することができる。

#### 10 製造法24



(式中、環A、Z、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>81</sup>、R<sup>82</sup>およびmは前記と同義であり、R<sup>84</sup>は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。)

目的の化合物は公知の方法(特開平9-143181)を参考にして合成することができる。

#### 1) 工程1

式(24-2)の化合物は、不活性溶媒中、塩基存在下、式(1-1)の化合物と式(24-1)の化合物を反応させることにより合成することができる。塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルコキシアル

カリ金属等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジメチルスルホキシド、N, N'-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等  
5 が挙げられる。反応温度は、約0℃～約150℃の範囲から選択される。

## 2) 工程2

式(24-3)の化合物は、不活性溶媒中、塩素化剤存在下、式(24-2)から合成することができる。不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約0℃～約150℃の範囲から選択さ  
10 れる。

## 3) 工程3

式(24-4)の化合物は、式(24-3)の化合物から、製造法23に記載された方法により合成することができる。

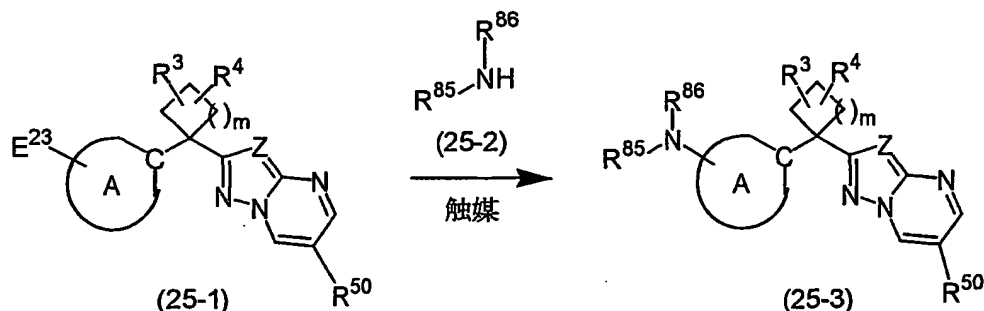
本発明の化合物、その中間体、またはその原料化合物が官能基を有している場合、必要に応じて、適当な工程、すなわち製造法1ないし24で示された各製造方法の途中の段階等で、当業者の常法に従い、置換基を導入する反応、または官能基変換反応等を行うことができる。これらについては「実験化学講座(日本化学会編、丸善)」、またはラロック文献等に記載された方法等を用いることがで  
15 きる。

官能基変換反応としては、例えば、酸ハライド、スルホニルハライド等を用いてアシル化もしくはスルホニル化を行う反応、ハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を反応させる反応、加水分解反応、Friedel-Crafts反応やWittig反応等の炭素-炭素結合形成反応、酸化もしくは還元反応等が挙げられる。  
20

具体的には、以下の製造法25に示される方法等が挙げられる。

## 製造法25

製造法1における式(1-3)の化合物において、環Aがハロゲン原子で置換されている場合、以下の工程でアミノ基、置換アミノ基等へ変換することができ  
25 る。



(式中、環A、Z、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{50}$ およびmは前記と同義であり、 $E^{23}$ は塩素原子または臭素原子を表し、 $R^{85}$ および $R^{86}$ は、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、あるいは $R^{85}$ と $R^{86}$ が一緒になって含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)

式(25-3)の化合物は、不活性溶媒中、触媒、ホスフィン配位子および塩基の存在下、式(25-2)のアミンと式(25-1)の化合物を反応させることによって合成することができる。

触媒としては、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、トランス-ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等のパラジウム触媒、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル等のニッケル触媒が挙げられる。ホスフィン配位子としては、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ラセミック-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N'-ジメチルアミノ)ビフェニル、トリ-*tert*-ホスフィン等の立体的に嵩高いホスフィン配位子等が挙げられる。

塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムブトキシド、カリウムブトキシド、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシド、りん酸三カリウム等の無機塩基が挙げられる。

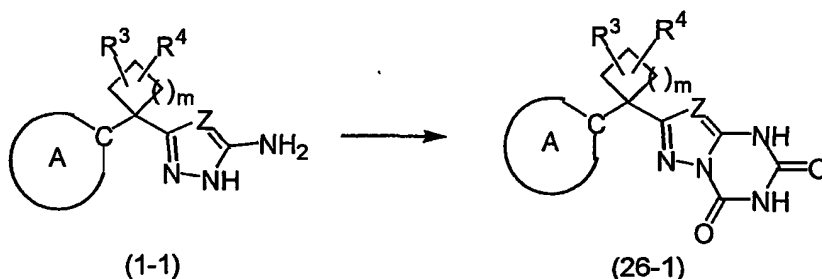
不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、N,N'-ジメチルホルムアミド、N,N'-ジメチルアセトアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン、ベンゼン、アセトニトリル、N-メ

チルピロリジン、1, 2-ジメトキシエタン等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は約0℃～約150℃の範囲から選択される。

式(25-3)の化合物は、他に当業者に知られている方法に従って合成することができ、例えばAcc. Chem. Res. 31, 805 (1998)、J. Am. Chem. Soc. 118, 7217 (1996)、J. Am. Chem. Soc. 119, 6054 (1997)、J. Am. Chem. Soc. 116, 5969 (1994)、J. Org. Chem. 65, 1158 (2000)、J. Org. Chem. 65, 1144 (2000)、あるいはJ. Org. Chem. 64, 5575 (1999)に記載された方法等が挙げられる。

式(25-2)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には実験化学講座(日本化学会編、丸善)20巻に記載されている方法等が挙げられる。

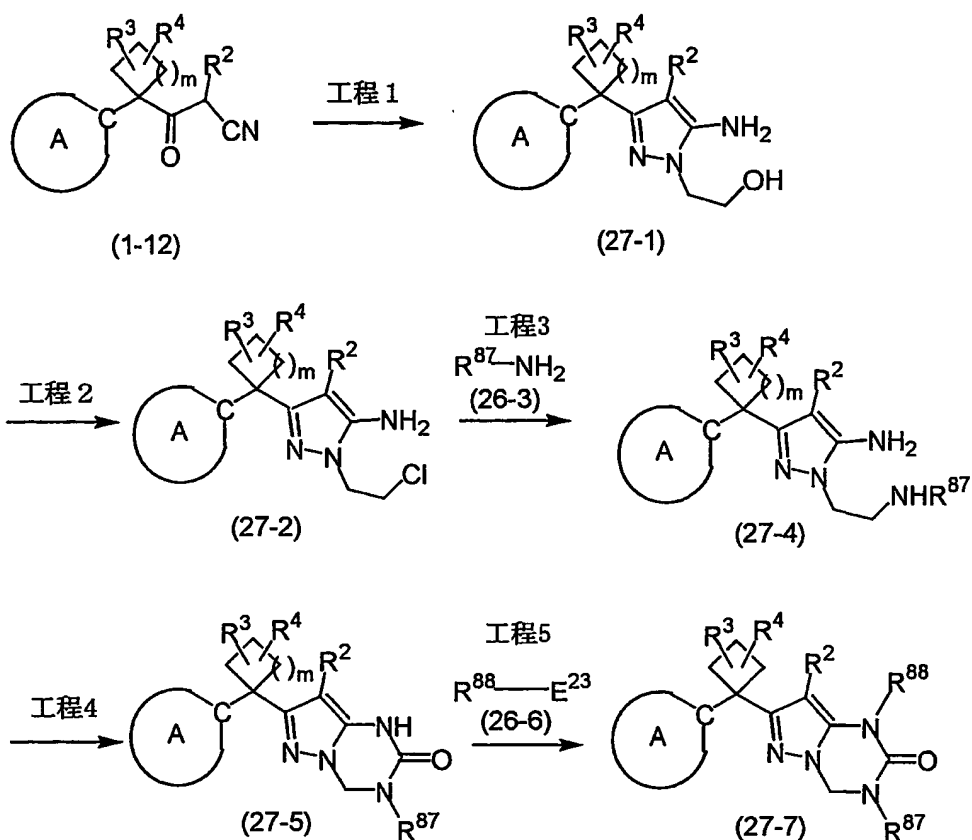
#### 製造法26



(式中、環A、 $R^3$ 、 $R^4$ 、およびmは前記と同義である。)

式(26-1)の化合物は、式(1-1)の化合物を、塩基存在下、N-(クロロカルボニル)イソシアネートと反応させることによって合成することができる。塩基としては、トリエチルアミン、もしくはジイソプロピルエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。反応温度は、約-10℃～約50℃の範囲で選択される。

#### 製造法27



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $m$ は前記と同義である。 $R^{87}$ および $R^{88}$ は、水素原子、または置換または無置換のアルキル基を表し、 $E^{23}$ は脱離基を表す。)

#### 5 1) 工程 1

式 (27-1) の化合物は、式 (1-12) の化合物と 2-ヒドロキヒエチルヒドラジンを原料として、上記に記載された方法等を用いて、合成することができる。

#### 2) 工程 2

10 式 (27-2) の化合物は、式 (27-1) の化合物を、塩化チオニルと反応させることによって合成することができる。反応温度は、約 50℃～約 150℃の範囲で選択される。

#### 3) 工程 3

15 式 (27-4) の化合物は、式 (27-2) の化合物を、必要に応じてトリエチルアミン等の塩基の存在下で、式 (27-3) の化合物と反応させることによ

って合成することができる。反応温度は、約 50℃～約 150℃の範囲で選択される。式 (27-3) の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的には実験化学講座(日本化学会編、丸善)20巻に記載されている方法等が挙げられる。

5 4) 工程 4

式 (27-5) の化合物は、式 (27-4) の化合物を、不活性溶媒中、1,1'-ジカルボニルイミダゾールと反応させることによって合成することができる。不活性溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、もしくはジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は、約 20℃～約 150℃の範囲で選択される。

10

5) 工程 5

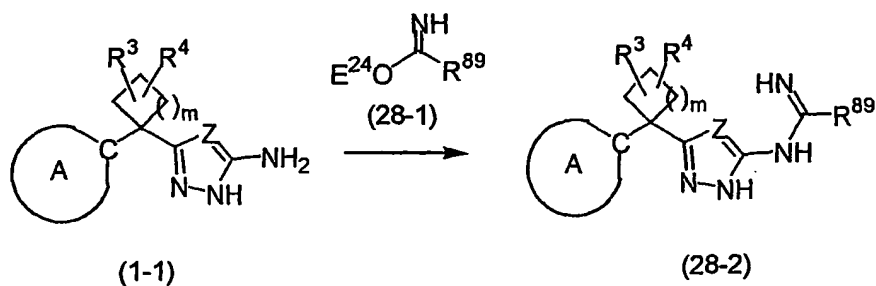
式 (27-7) の化合物は、式 (27-5) の化合物から、製造法 2 の工程 2 に記載された方法により合成することができる。

また、式 (27-5) の化合物は、Tetrahedron 32, 839 (1976) を参考にし

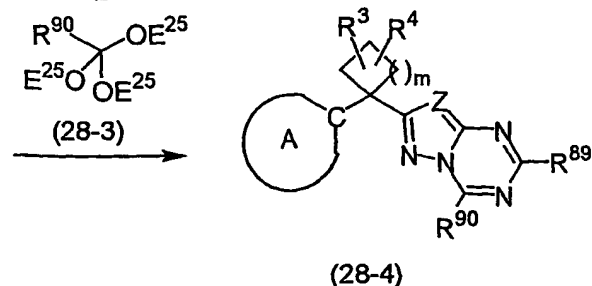
15

製造法 28

工程 1



工程 2





(式中、Z、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびmは前記と同義である。R<sup>89</sup>およびR<sup>90</sup>は、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表し、E<sup>24</sup>およびE<sup>25</sup>は、置換もしくは無置換のアルキル基を表す。)

#### 1) 工程1

- 5       式(28-2)の化合物は、式(1-1)の化合物を、不活性溶媒中、式(28-1)の化合物と反応させることによって合成することができる。不活性溶媒としては、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドもしくはジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は、約-10℃～約40℃の範囲で選択される。ここで、E<sup>24</sup>は、前記E<sup>1</sup>と同じものが挙げられる。式(28-1)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的にはラロック文献に記載されている方法等が挙げられる。

#### 2) 工程2

- 15       式(28-4)の化合物は、式(28-2)の化合物を、式(28-3)の化合物と反応させることによって合成することができる。反応温度は、約50℃～約200℃の範囲で選択される。ここで、E<sup>25</sup>は、前記E<sup>1</sup>と同じものが挙げられる。式(28-3)の化合物は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で合成することができる。具体的にはラロックの文献に記載されている方法等が挙げられる。

- 20       また、式(28-4)の化合物は、J. Heterocycl. Chemistry 10, 885 (1973)を参考にして合成することができる。

上記製造法の対象化合物以外の本発明の化合物についても、上記製造法あるいは公知の常法に準じて製造することができる。

- 25       また、本発明の化合物またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、アミジノ基、グアニジノ基、オキソ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護基を導入する工程、または脱保護する工程も含んでいる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)」等に記載された方法を用いることができる。

本発明の複素環化合物またはその薬学上許容される塩は、上記の製造法1～製

造法 28 に記載された方法等を用いて合成反応を行った後、必要に応じて、再結晶、クロマトグラフィー（例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーやイオン交換クロマトグラフィー）等で精製することにより、製造することができる。具体的には、実験化学講座（日本化学会編、丸善）1 巻に記載された方法等を用いることができる。

5 本発明の複素環化合物において、1 つ以上の不斉点がある場合は、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の段階で導入することで、製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで得ることができる。

10 光学分割法としては、本発明の複素環化合物もしくはその中間体を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等、およびこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、 $\alpha$ -ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸等のジカルボン酸、またはカンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸等のスルホン酸）と塩を形成させることもできる。

15

本発明の複素環化合物もしくはその中間体がカルボキシ基等の酸性置換基を有する場合は光学活性なアミン（例えば  $\alpha$ -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン）と塩を形成させることにより、光学活性体を分離することもできる。

20

上記の塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要なに応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約 0.5～約 2.0 当量の範囲、好ましくは 1 当量前後の範囲が適当である。必要に応じて結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶

25

媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

前述のとおり、本発明の複素環化合物またはその薬学上許容される塩は、優れたリンパ球の増殖抑制作用を示し、更に、自己免疫疾患モデルの一つである、潰瘍性大腸炎モデル等において、有効であった。

5 以上のように本発明の複素環化合物またはその薬学上許容される塩は、自己免疫疾患治療薬（例えば、潰瘍性大腸炎、慢性関節リュウマチ、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、全身性強皮症、シェーグレン症候群、橋本病、重症筋無力症、パセドー病、アジソン病、若年性糖尿病（Ⅰ型糖尿病）、自己免疫性血液性疾患  
10 （例えば、再生不良性貧血、溶血性貧血、突発性血小板減少症など）、慢性活動型肝炎、糸球体腎炎、または間質性肺繊維症など）、炎症性疾患（例えば変形性関節炎、痛風、乾癬など）、またはアレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎など）などの治療薬、予防薬として有用である。また、臓器もしくは皮膚移植後の、拒絶反応を抑制するために用いることもできる。

15 更に、本発明の複素環化合物またはその薬学上許容される塩は、その生理活性を評価するにあたって、スーパー抗原の一つである、SEBの刺激によるリンパ球の増殖を抑制するか否かを一つの指標としていているので、SEBの関与が示唆されている、川崎病、新生児TSS用発疹症、黄色ぶどう球菌などの感染症などの疾患の治療剤としても有効である。

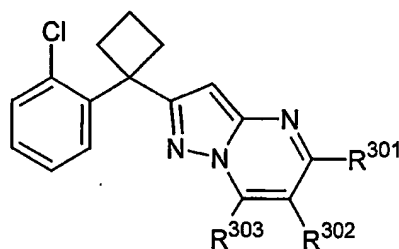
20 本発明の複素環化合物またはその薬学上許容される塩は、これを医薬として用いるにあたり、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための形体としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、シロップ剤または懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための形体として  
25 は、例えば、注射用水性剤もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤などを含有することができる。また、注射剤形で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。

本発明の複素環化合物またはその医薬上許容される塩の投与量、投与回数は、患者の症状、性別、年齢、もしくは体重、または、投与形態によって異なるが、例えば、成人に対して経口で、本発明化合物の有効成分量として、1日当たり約1～2000mg、好ましくは10～500mgを1回または数回に分けて投与  
5 することができる。

本発明に包含される化合物の具体例としては、以下の表1～10に示す化合物が挙げられる。ただし、これらの化合物は、例示のためのものであって、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

111

表1



$\text{—R}^{301}$	$\text{—R}^{302}$	$\text{—R}^{303}$
$\text{—NH}_2$	$\text{—H}$	$\text{—H}$
$\text{—NHAc}$	$\text{—H}$	$\text{—H}$
	$\text{—H}$	$\text{—H}$
	$\text{—H}$	$\text{—H}$
$\text{—H}$	$\text{—H}$	$\text{—Me}$
$\text{—H}$	$\text{—Me}$	$\text{—Me}$
$\text{—H}$	$\text{—H}$	
$\text{—H}$	$\text{—COOH}$	$\text{—Me}$
$\text{—H}$		$\text{—H}$
$\text{—H}$	$\text{—H}$	
$\text{—H}$		$\text{—H}$
$\text{—H}$	$\text{—COOH}$	$\text{—H}$
$\text{—H}$	$\text{—CH}_2\text{OMe}$	$\text{—CONH}_2$
$\text{—H}$	$\text{—CONH}_2$	$\text{—H}$

表 2

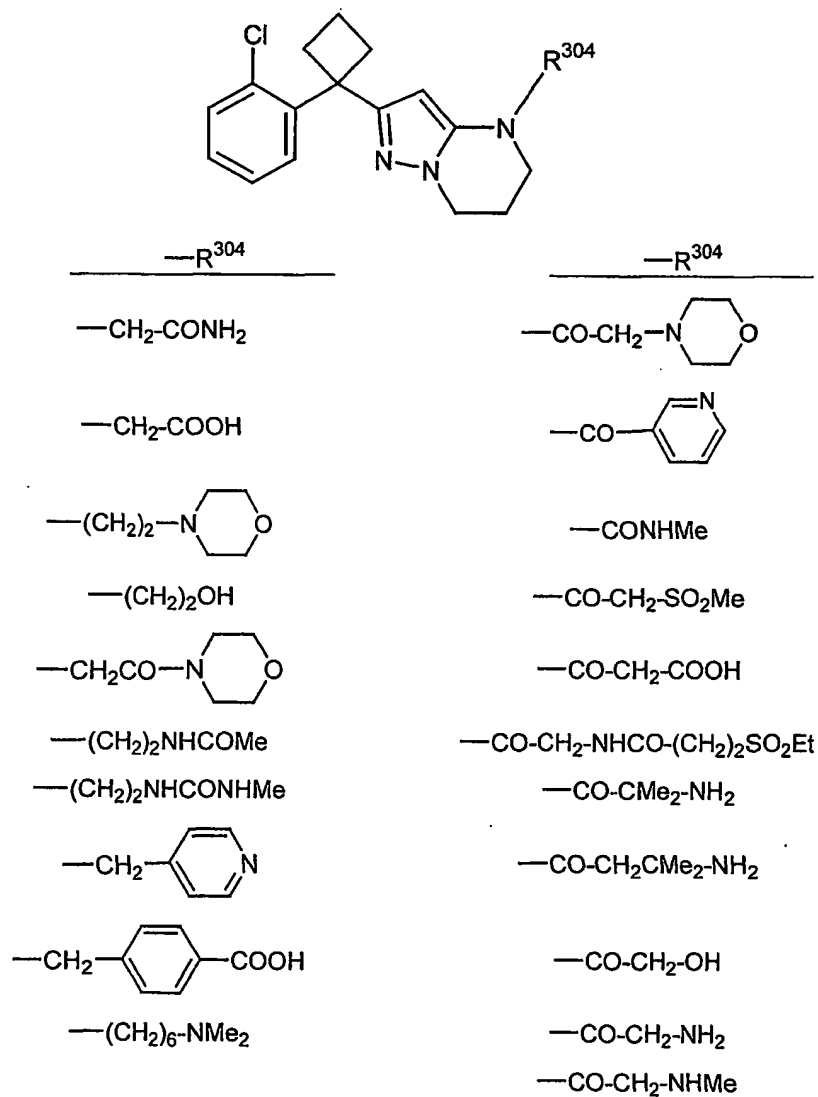
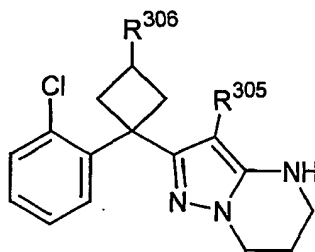


表 3





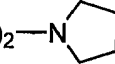
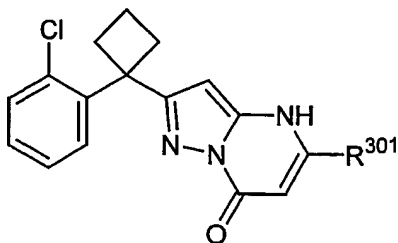
<u>—R<sup>305</sup></u>	<u>—R<sup>306</sup></u>
—H	—F
—CF <sub>3</sub>	—H
—Br	—H
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	—H
—CH <sub>2</sub> NHCOMe	—H
—CH <sub>2</sub> OH	—H
—CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	—H
—CH <sub>2</sub> —N <sub>1</sub>  O	—H
—CONH <sub>2</sub>	—H
—CH=CH-COOH	—H
—CH=CH-CONH <sub>2</sub>	—H
—Et	—H
—CH <sub>2</sub> —N <sub>1</sub>  N-SO <sub>2</sub> Me	—H
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	—H
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N <sub>1</sub> 	—H

表 4




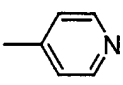



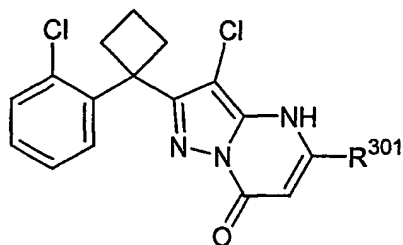
<u>—R<sup>301</sup></u>	<u>—R<sup>301</sup></u>
—CH <sub>2</sub> —OH	—CH <sub>2</sub> —N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NHMe
—CH <sub>2</sub> O— 	—CH <sub>2</sub> —N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHMe
—CH <sub>2</sub> —N=C(NH <sub>2</sub> )N1CCOCC1	—CH <sub>2</sub> —N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NHMe
	—CH <sub>2</sub> —N1C2CCNCC2CC1
—CH <sub>2</sub> —NH <sub>2</sub>	—CH <sub>2</sub> —N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
—CH <sub>2</sub> —NH—CONHMe	—CH <sub>2</sub> —N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> H
—CH <sub>2</sub> —NH—COMe	—CH <sub>2</sub> NMe—  MeHN
—CH <sub>2</sub> —N—C(=O)— 	—CH <sub>2</sub> NH—  MeNH



表 4-2



$\text{—R}^{301}$	$\text{—R}^{301}$
$\text{—CH}_2\text{—OH}$	$\text{—CH}_2\text{—N}(\text{CH}_2)_4\text{NHMe}$
$\text{—CH}_2\text{O—}$	$\text{—CH}_2\text{—N}(\text{CH}_2)_4\text{NHMe}$
$\text{—CH}_2\text{—N}(\text{CH}_2)_4\text{NHMe}$	$\text{—CH}_2\text{—N}(\text{CH}_2)_4\text{NHMe}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CONHMe}$	$\text{—CH}_2\text{—NH—CONHMe}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—COMe}$	$\text{—CH}_2\text{—NH—COMe}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—C(=O)—}$	$\text{—CH}_2\text{—NH—C(=O)—}$

表 4-3

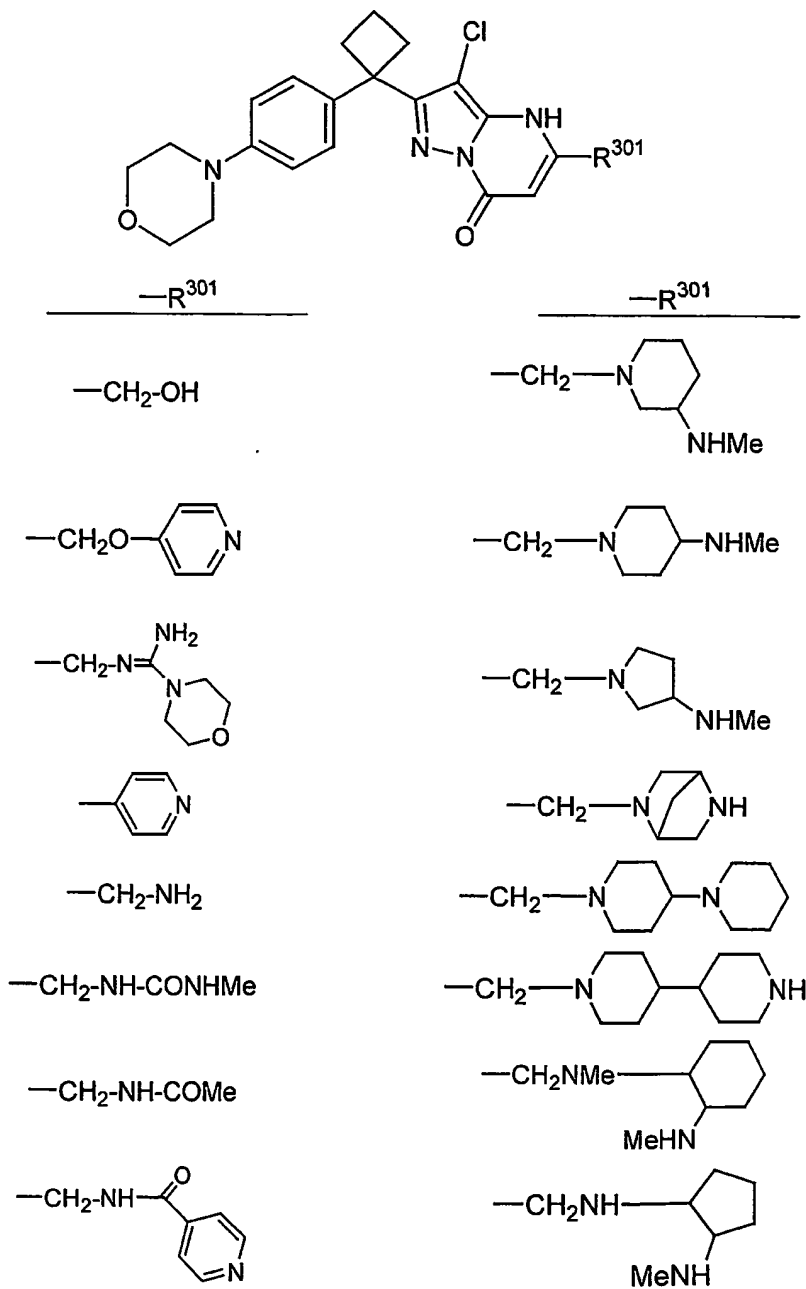
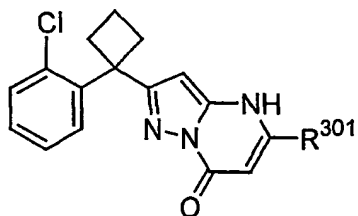
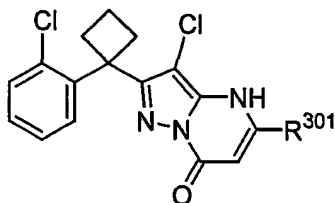


表 4-4



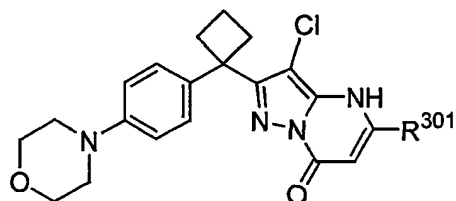
$\text{---R}^{301}$	$\text{---R}^{301}$
$\text{---CH}_2\text{---NH---C(=O)---CH}_2\text{---NHMe}$	$\text{---CH}_2\text{---N(Me)---C(=O)---CH}_2\text{---NH}_2$
$\text{---CH}_2\text{---NH---C(=O)---CH(NHMe)---CH}_2\text{---OH}$	$\text{---CH}_2\text{---N(Me)---C(=O)---CH(NH}_2\text{)---CH}_2\text{---OH}$
$\text{---CH}_2\text{---NH---C(=O)---CH(NHMe)---CH}_2\text{---COOH}$	$\text{---CH}_2\text{---N(Me)---C(=O)---CH(NH}_2\text{)---CH}_2\text{---COOH}$
$\text{---CH}_2\text{---NH---C(=O)---CH}_2\text{---N(CH}_2\text{)}_4\text{O}$	$\text{---CH}_2\text{---N(Me)---C(=O)---CH}_2\text{---N(CH}_2\text{)}_4\text{O}$
$\text{---CH}_2\text{---NH---SO}_2\text{Me}$	$\text{---CH}_2\text{---N(Me)---SO}_2\text{Me}$
$\text{---CH}_2\text{---NH---CH}_2\text{---C(=O)OH}$	$\text{---CH}_2\text{---N(Me)---CH}_2\text{---C(=O)OH}$
$\text{---CH}_2\text{---NH---CH}_2\text{---C(=O)NH}_2$	$\text{---CH}_2\text{---N(Me)---CH}_2\text{---C(=O)NH}_2$
$\text{---CH}_2\text{---NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$	$\text{---CH}_2\text{---NMeCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
$\text{---CH}_2\text{---NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	$\text{---CH}_2\text{---NMeCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
$\text{---CH}_2\text{---NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHMe}$	$\text{---CH}_2\text{---NMeCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$

表 4-5



$\text{—R}^{301}$	$\text{—R}^{301}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH}_2\text{—C(=O)—NHMe}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—C(=O)—CH}_2\text{—NH}_2$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH(CH}_2\text{OH)—C(=O)—NHMe}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH(CH}_2\text{OH)—C(=O)—NH}_2$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH(CH}_2\text{COOH)—C(=O)—NHMe}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH(CH}_2\text{COOH)—C(=O)—NH}_2$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH}_2\text{—C(=O)—N(CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{)}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH}_2\text{—C(=O)—N(CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{)}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—SO}_2\text{Me}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—SO}_2\text{Me}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH}_2\text{—C(=O)—OH}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH}_2\text{—C(=O)—OH}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH}_2\text{—C(=O)—NH}_2$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH}_2\text{—C(=O)—NH}_2$
$\text{—CH}_2\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$	$\text{—CH}_2\text{—NMeCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
$\text{—CH}_2\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	$\text{—CH}_2\text{—NMeCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
$\text{—CH}_2\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHMe}$	$\text{—CH}_2\text{—NMeCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$

表 4-6



$\text{—R}^{301}$	$\text{—R}^{301}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH(=O)—CH}_2\text{—NHMe}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH(=O)—CH}_2\text{—NH}_2$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH(=O)—CH(NHMe)—CH}_2\text{—OH}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH(=O)—CH(NH}_2\text{)—CH}_2\text{—OH}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH(=O)—CH(NHMe)—CH}_2\text{—COOH}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH(=O)—CH(NH}_2\text{)—CH}_2\text{—COOH}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH(=O)—CH}_2\text{—N(Me)—CH}_2\text{—CH}_2\text{—O}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH(=O)—CH}_2\text{—N(Me)—CH}_2\text{—CH}_2\text{—O}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—SO}_2\text{Me}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—SO}_2\text{Me}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH}_2\text{—C(=O)—OH}$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH}_2\text{—C(=O)—OH}$
$\text{—CH}_2\text{—NH—CH}_2\text{—C(=O)—NH}_2$	$\text{—CH}_2\text{—N(Me)—CH}_2\text{—C(=O)—NH}_2$
$\text{—CH}_2\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$	$\text{—CH}_2\text{—NMeCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
$\text{—CH}_2\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	$\text{—CH}_2\text{—NMeCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
$\text{—CH}_2\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHMe}$	$\text{—CH}_2\text{—NMeCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$

表 4-7

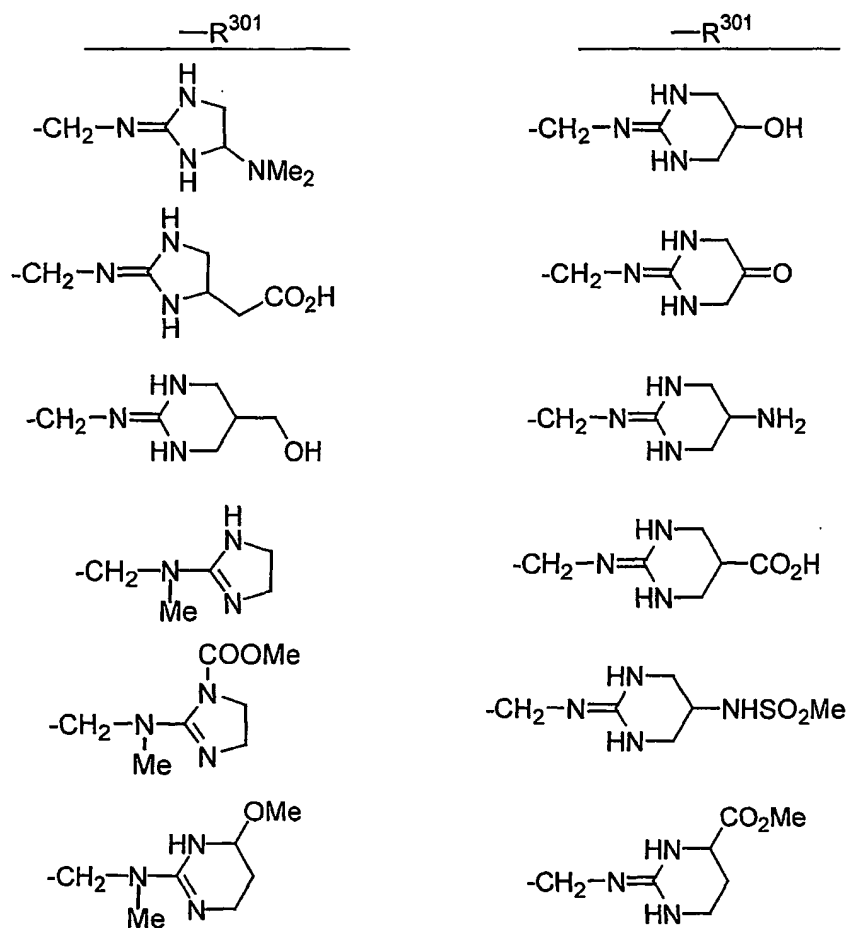
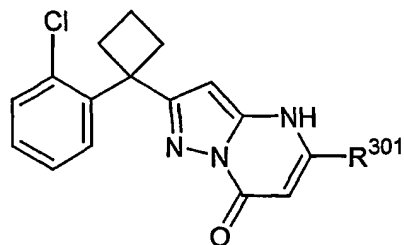


表 4-8

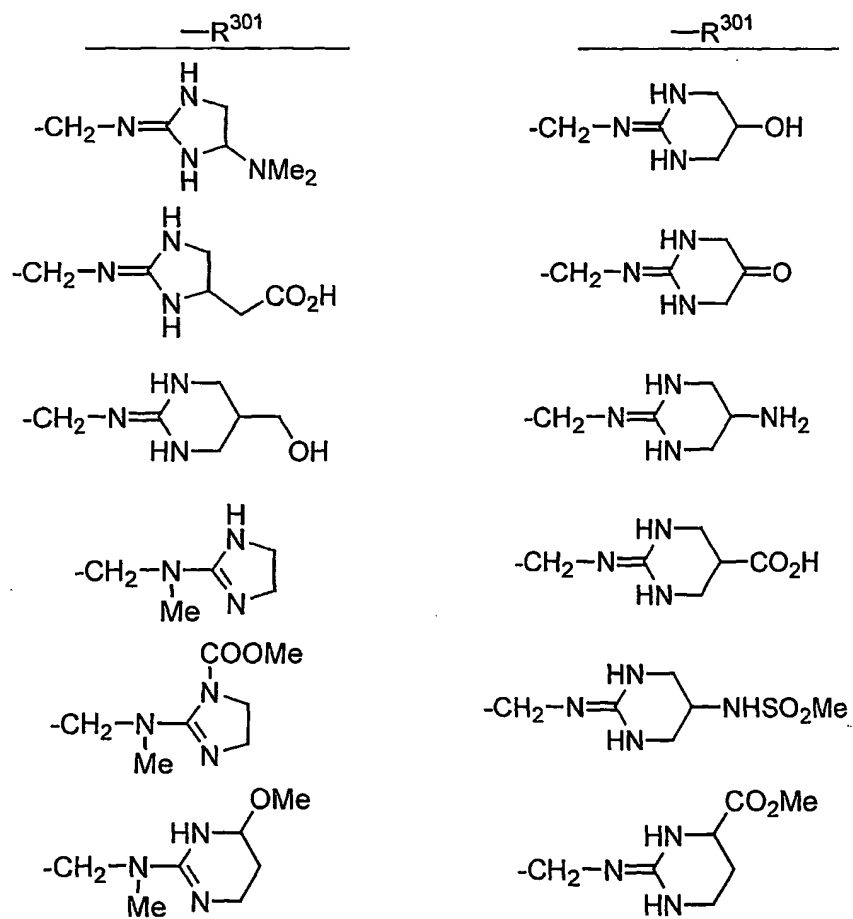
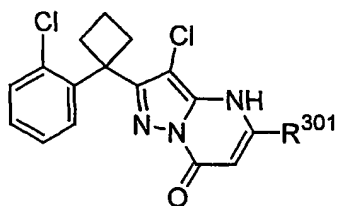


表 4-9

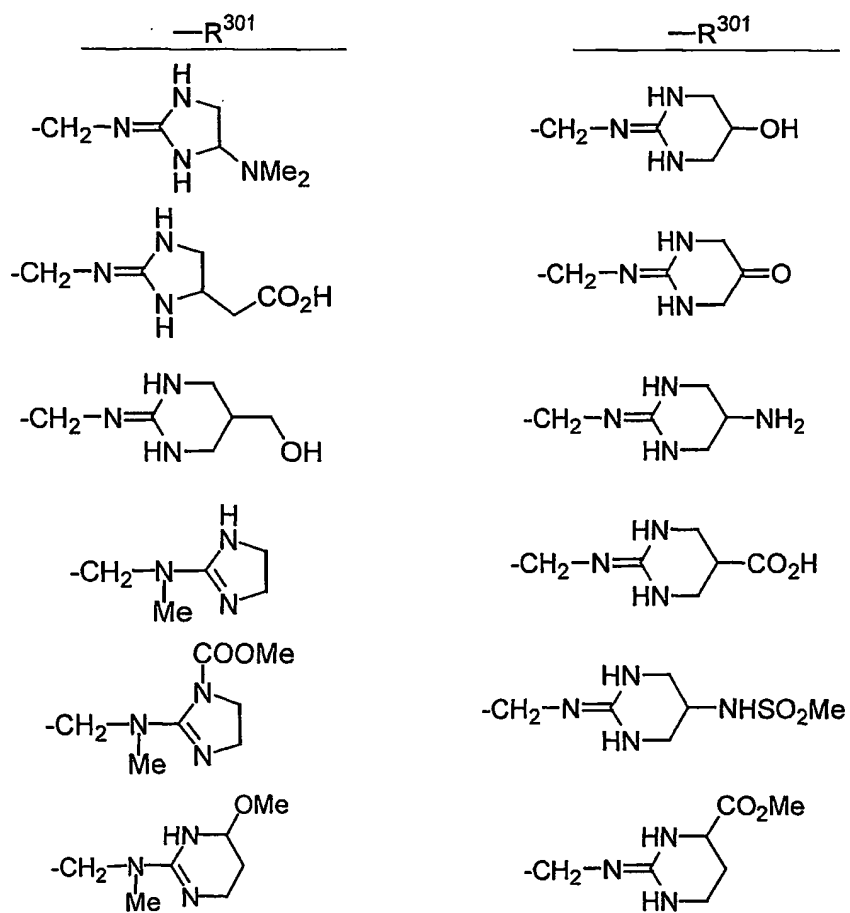
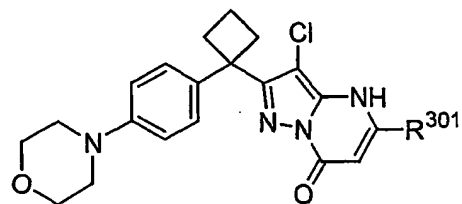




表 4-10

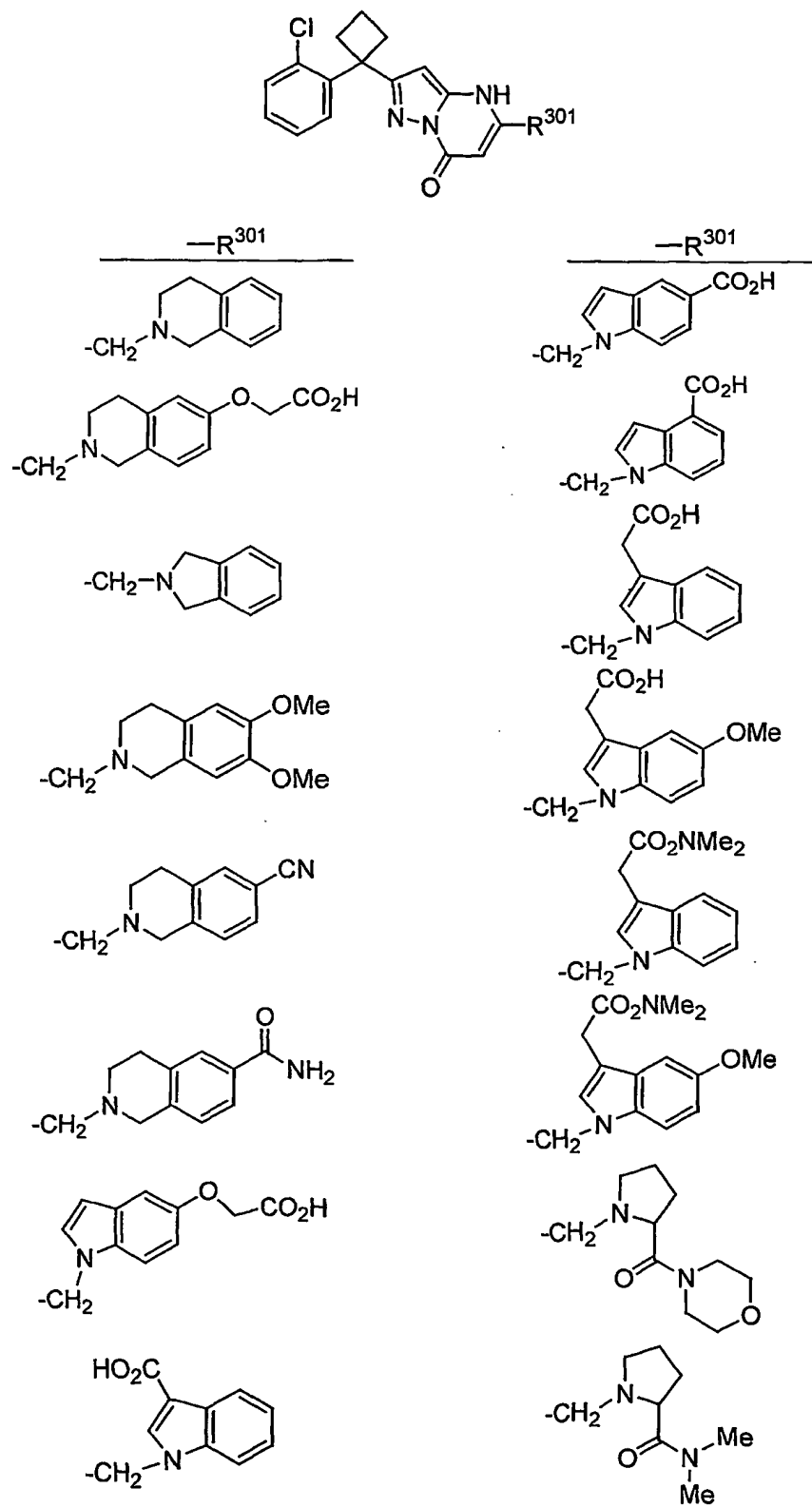


表 4-11

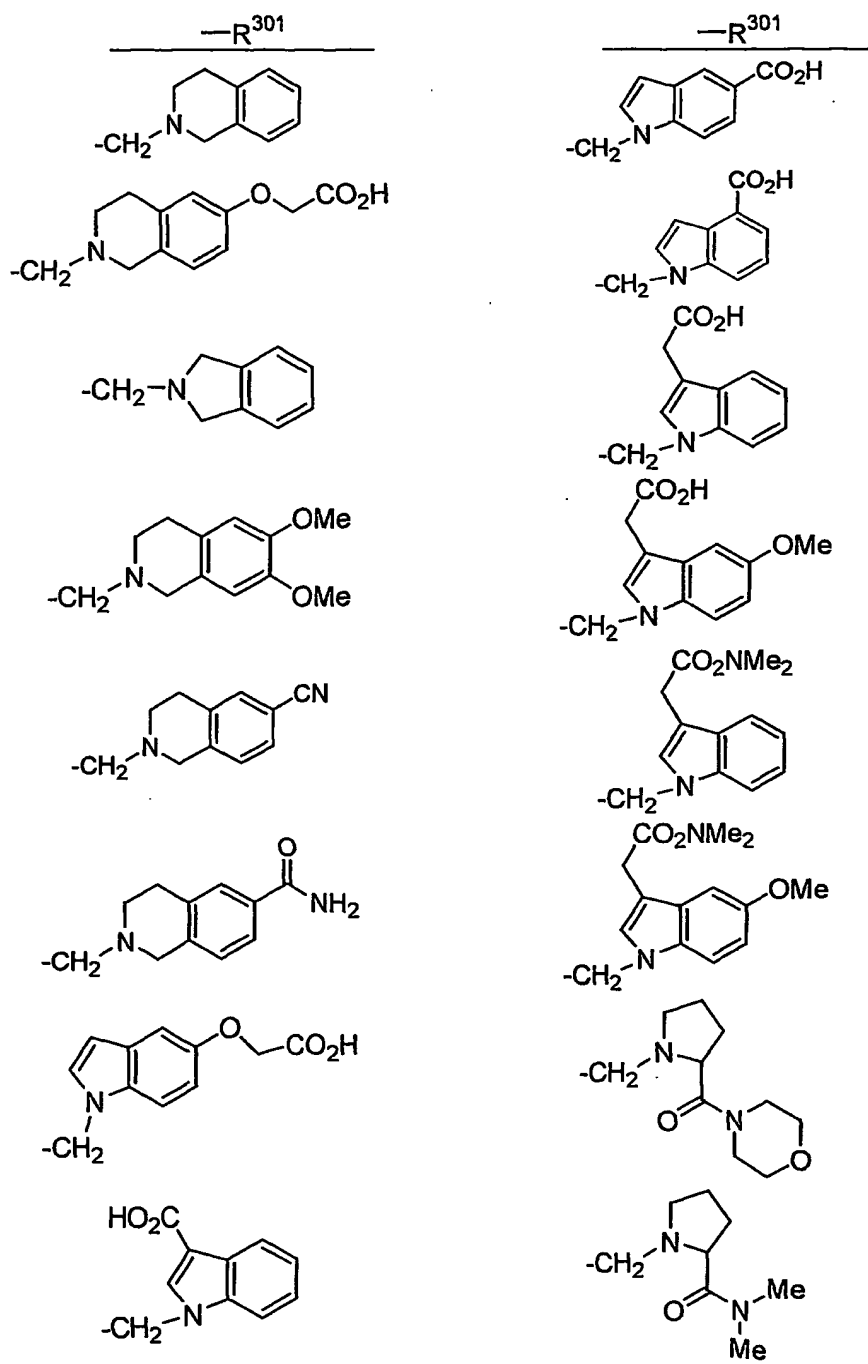
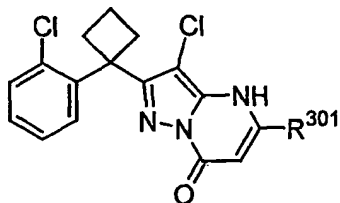




表 4-13

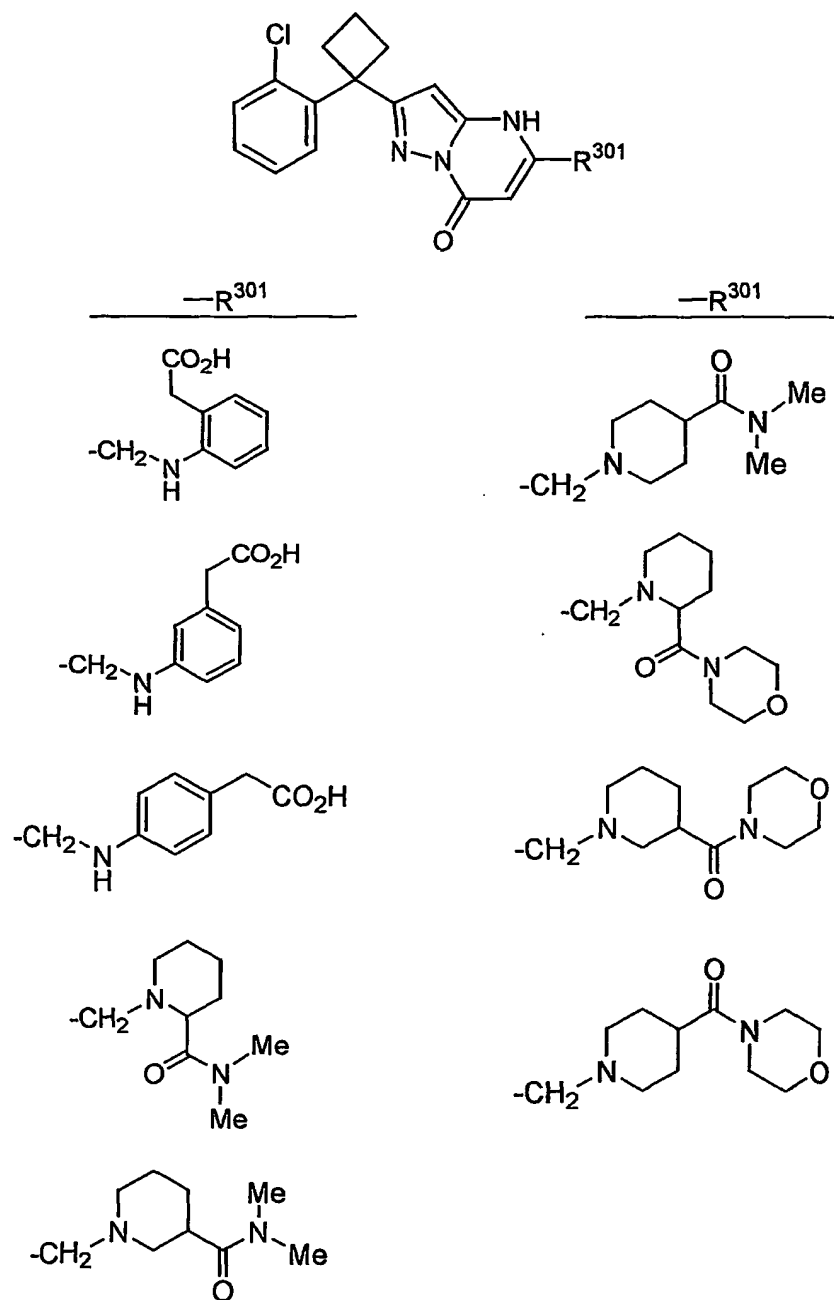


表 4-14

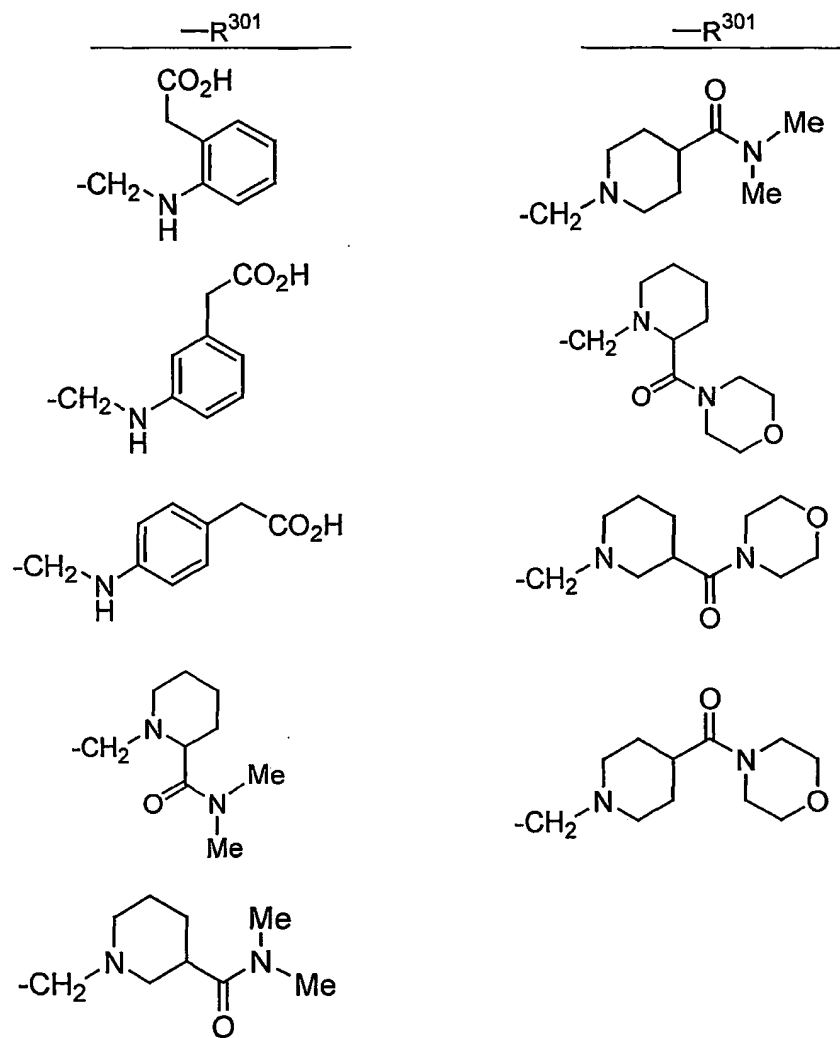
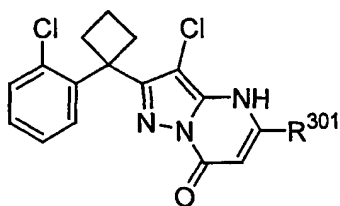


表 4-15

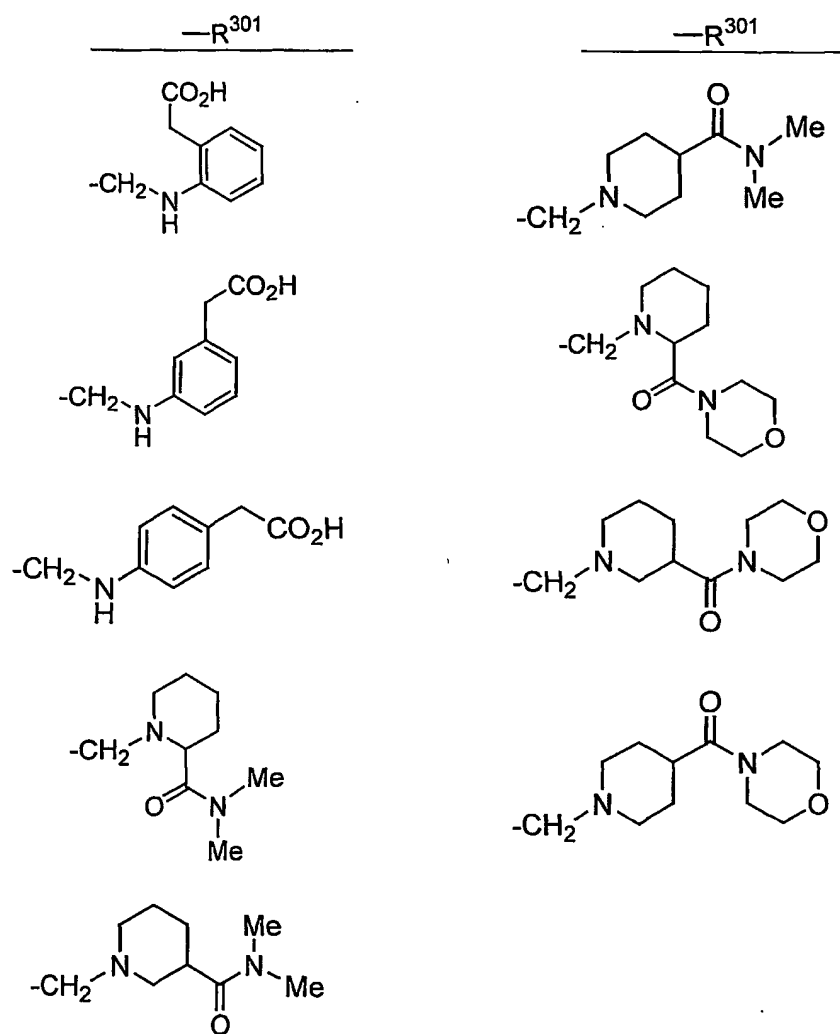
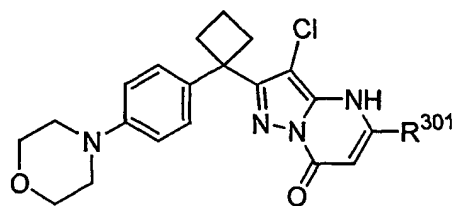
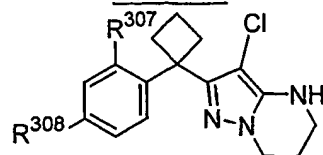


表 5

—R <sup>307</sup>	—R <sup>308</sup>
—H	
—H	
—H	
—H	
—H	
—H	
—H	
—H	
—H	
—H	
—H	
—H	
—H	
—H	

表 5-2

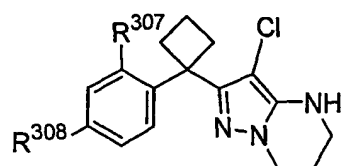


$-R^{307}$	$-R^{308}$
$-H$	
$-H$	
$-H$	
$-H$	
$-H$	
$-H$	
$-H$	$-O(CH_2)_2NHCOMe$
$-H$	
$-H$	$-N(CH_2)_4NH_2$
$-H$	$-NH-(CH_2)_4-N-COOEt$
$-H$	$-(CH_2)_2-NMe-(CH_2)_2-N$
$-H$	$-N-[(CH_2)_2OMe]_2$
$-Cl$	
$-H$	$-CH_2-N(CH_2)_4O$
$-H$	$-(CH_2)_2-N(CH_2)_4O$
$-H$	
$-H$	



131

表 5 - 3



$-R^{307}$	$-R^{308}$
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-NHAc$
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-CONEt_2$
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-CONH_2$
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-CH_2CH_2NH$ (piperidine ring)
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-N$ (piperidine ring)
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-N(Me)_2$
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-COMe$
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-C(=O)NMe$ (cyclopropane ring)
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-N$ (pyrrolidine ring) $-C(=O)NMe$
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-CH_2C(=O)N$ (piperazine ring) $-NMe$
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-CH_2C(=O)N$ (piperidine ring) $-CH_2C(=O)N$ (piperidine ring)
$-H$	$-N$ (piperidine ring) $-CH_2C(=O)N$ (piperidine ring) $-CH_2C(=O)N$ (piperidine ring)

132

表 6

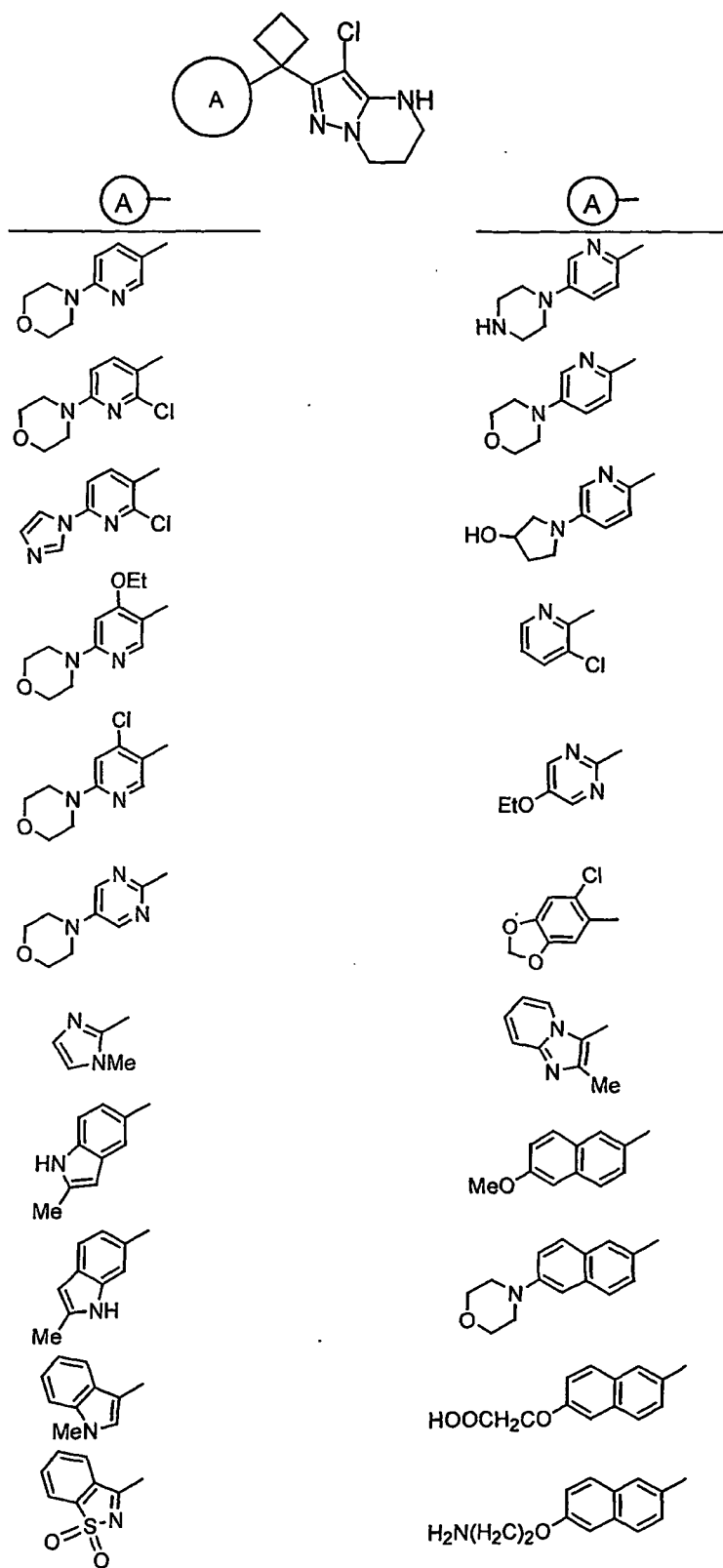
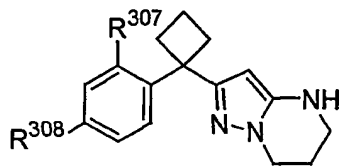
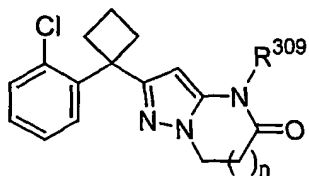


表 7



$-R^{307}$	$-R^{308}$
$-O(CH_2)_2NMeSO_2Me$	$-N$
$-CF_3$	$-N$
$-CN$	$-N$
$-Cl$	$-CO-N$
$-Cl$	$-CH_2-N$
$-Cl$	$-NHCO-CH_2-NH_2$
$-Cl$	$-O(CH_2)_2-N$
$-Cl$	$-O(CH_2)_2NH_2$
$-Cl$	$-O(CH_2)_2-NHCOMe$
$-Cl$	$-NHCH_2COOH$
$-H$	$-C\equiv C-Me$
$-H$	$-C\equiv C-CH_2-N$
$-H$	$-N$
$-H$	$-CH_2-N$

表 8



$-R^{309}$	$n$
$-(CH_2)_2NH_2$	1
$-CH_2-CONH_2$	1
$-(CH_2)_2NH_2$	0

表 9

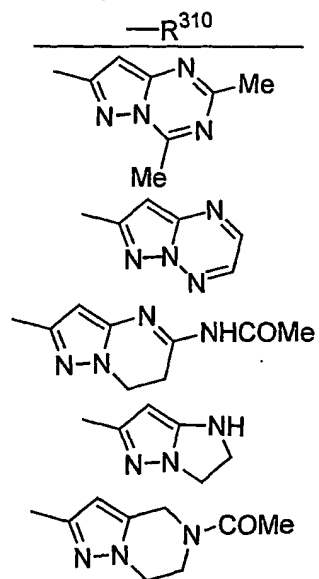
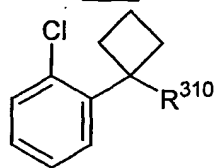
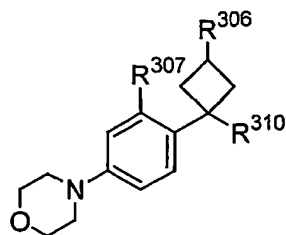


表 10



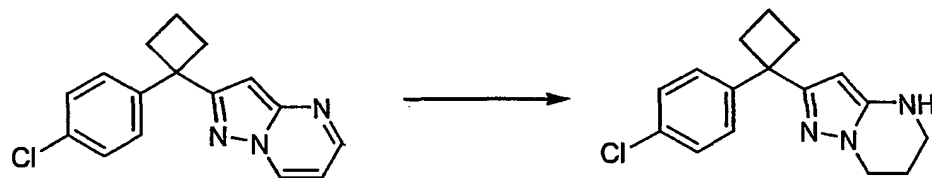
<u>—R<sup>306</sup></u>	<u>—R<sup>307</sup></u>	<u>—R<sup>310</sup></u>
—H	—Cl	
—H	—H	
—F	—H	
—H	—H	
—H	—H	

## 実施例

以下に実施例および参考例を説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。

## 実施例 1

- 5 2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン



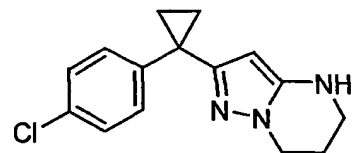
- 2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (3.18 g) をエタノール (60 ml) に溶かし、その溶液に水素化ホウ素ナトリウム (848 mg) を加えた。反応溶液を80℃下、3時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、飽和食塩水 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチル (200 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、目的物 (2.90 g) を白色結晶として得た。

- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.22 (s, 4H), 5.00 (s, 1H), 4.08 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.83 (bs, 1H), 3.83-3.23 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 1H).

実施例 1 と同様の方法で、実施例 2～54 の化合物を合成した。

## 実施例 2

- 20 2-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン



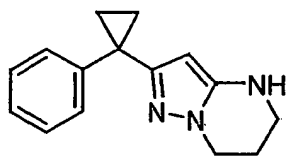
- $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.32-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.13-2.07

(m, 2H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 2H).

### 実施例 3

2-[1-フェニルシクロプロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

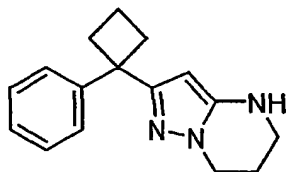
5



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.40-7.38 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.39-1.37 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H).

### 実施例 4

10 2-[1-フェニルシクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

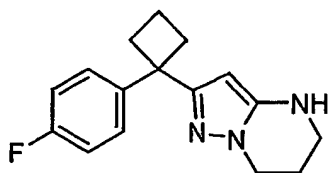


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.52-7.26 (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.08 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.79 (bs, 1H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 3H), 1.89-1.86 (m, 1H).

15

### 実施例 5

2-[1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

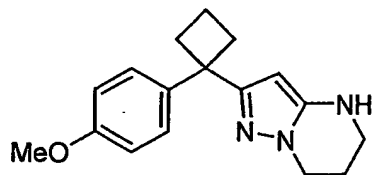


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.33-7.24 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.88 (bs, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 3H), 1.88-1.86 (m, 1H).

20

## 実施例 6

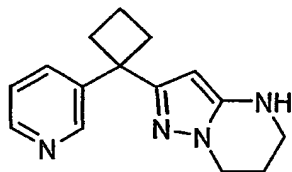
2-[1-(4-メトキシフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.24 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 6.83 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 4.99 (s, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.77 (s, 4H) 3.25-3.22 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 3H), 1.93-1.85 (m, 1H).

## 実施例 7

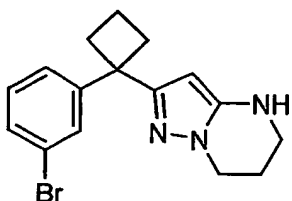
- 10 2-[1-(3-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.72 (s, 1H), 8.50 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (dd,  $J=7.8, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 5.05 (s, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.15-1.92 (m, 4H).

## 実施例 8

2-[1-(3-ブロモフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

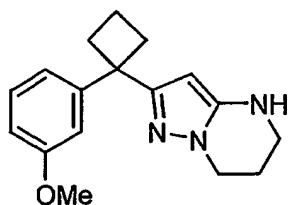




$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.44-7.43 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H),  
7.16-7.12 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.90 (bs, 1H), 3.27-  
3.24 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 3H),  
1.89-1.85 (m, 1H).

5 実施例 9

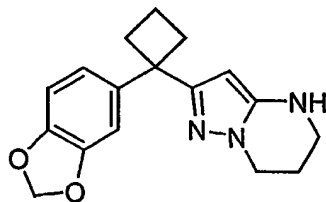
2-[1-(3-メトキシフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-  
a]ピリミジン



10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.22-7.18 (m, 1H), 6.92 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H),  
6.86 (s, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.08 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H),  
3.78 (s, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 2H),  
2.12-1.86 (m, 4H).

実施例 10

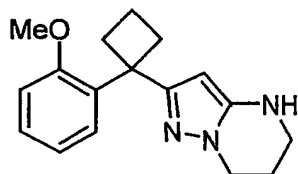
15 2-[1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピ  
ラゾロ[1,5-a]ピリミジン



20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.80 (s, 1H), 6.78 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.73  
(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 5.89 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.81  
(bs, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.13-  
2.05 (m, 3H), 1.88-1.85 (m, 1H).

実施例 11

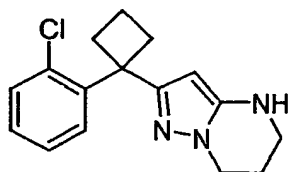
2-[1-(2-メトキシフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-  
a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.25-7.23 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H),  
 6.93-6.91 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H),  
 3.88-3.80 (bs, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.23-3.21 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H),  
 2.61-2.58 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H).

### 実施例 1 2

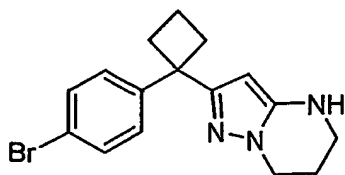
2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]  
 ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.38-7.36 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H),  
 7.12- 7.09 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.78 (bs, 1H),  
 3.26-3.22 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.24-2.14 (m,  
 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 1H).

### 実施例 1 3

2-[1-(4-ブロモフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]  
 ピリミジン



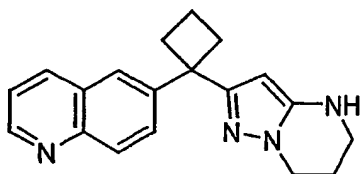
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.39 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.6Hz,  
 2H), 5.00 (s, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.82 (bs, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H),  
 2.77-2.73 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 3H), 1.92-1.81 (m,

1H).

#### 実施例 1 4

2-[1-(6-キノリニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピ  
リミジン

5

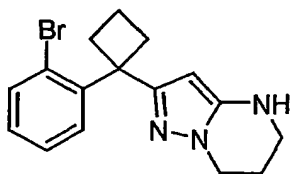


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.84 (dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (dd,  $J=4.2, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.07 (s, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.88-3.78 (bs, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 1H).

10

#### 実施例 1 5

2-[1-(2-ブロモフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]  
ピリミジン



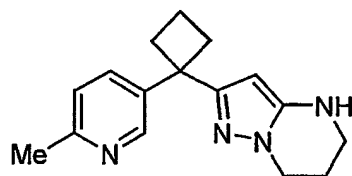
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.47-7.45 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.79 (bs, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H).

15

#### 実施例 1 6

2-[1-(6-メチル-3-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン

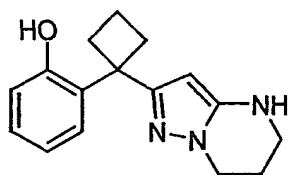
20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.47 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.50 (dd, J=2.3, 8.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.95 (bs, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 3H), 1.92-1.89 (m, 1H).

#### 実施例 17

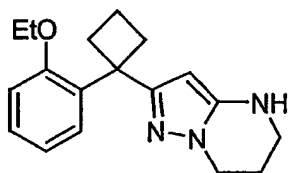
2-[1-(2-ヒドロキシフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.58-8.56 (m, 1H), 8.46-8.44 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H).

#### 実施例 18

2-[1-(2-エトキシフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

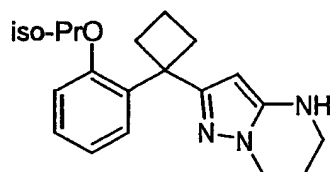


<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.63 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.92 (q, J=7.0Hz, 2H),

2.95-2.89 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.32 (t, J=7.0Hz, 3H).

### 実施例 19

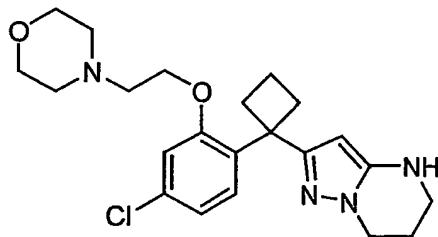
2-[1-(2-(2-プロポキシ)フェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾ  
ロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.23 (dd, J=1.6, 7.5Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.52 (q, J=6.0Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.78 (bs, 1H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.0Hz, 6H).

### 実施例 20

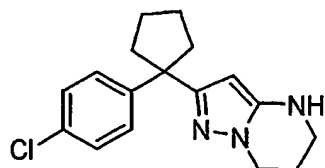
2-(1-{4-クロロ-2-[2-(4-モルホニル)エトキシ]フェニル}シクロブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.16 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.0, 8.2Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 4H), 3.78 (s, 1H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 4H), 2.56-2.49 (m, 6H), 2.28-2.07 (m, 3H), 1.81-1.76 (m, 1H).

### 実施例 21

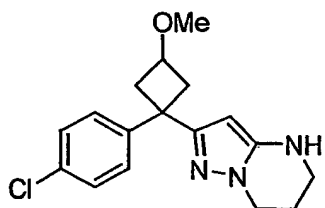
2-[1-(4-クロロフェニル)シクロペンチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.33–7.27 (m, 2H), 7.23–7.18 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.06–4.03 (m, 2H), 3.25–3.23 (m, 2H), 2.53–2.38 (m, 2H), 2.18–2.02 (m, 4H), 1.85–1.50 (m, 4H).

## 5 実施例 2 2

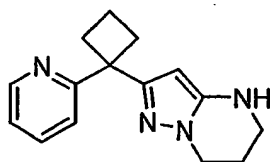
2-[1-(4-クロロフェニル)-3-メトキシシクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.36–7.33 (m, 1.76H), 7.29–7.21 (m, 1.76H), 7.20–7.13 (m, 0.48H), 5.02 (s, 0.12H), 4.87 (s, 0.88H), 4.10–4.02 (m, 3H), 3.88–3.76 (m, 2H), 3.24 (s, 0.36H), 3.22 (s, 2.64H), 3.17–3.10 (m, 0.24H), 2.98–2.90 (m, 1.76H), 2.77–2.69 (m, 1.76H), 2.42–2.38 (m, 0.24H), 2.13–2.07 (m, 2H).

## 実施例 2 3

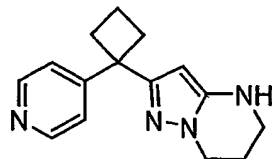
15 2-[1-(2-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.57–8.55 (m, 1H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.07–7.05 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.13–4.08 (m, 2H), 3.85 (bs, 1H), 3.26–3.24 (m, 2H), 2.80–2.75 (m, 4H), 2.15–2.04 (m, 3H), 1.98–1.79 (m, 1H).

## 実施例 2 4

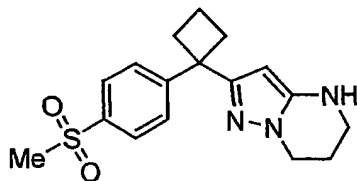
2-[1-(4-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.49 (d, J=6.1Hz, 2H), 7.23 (d, J=6.1Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 1H).

#### 実施例 2 5

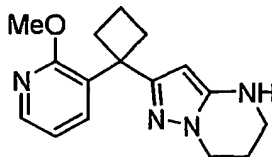
2-{1-[4-(メチルスルフォニル)フェニル]シクロブチル}-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.55 (dd, J=1.8, 6.5Hz, 2H), 7.47 (dd, J=1.8, 6.5Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.89-3.84 (bs, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H).

#### 実施例 2 6

2-[1-(2-メトキシ-3-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

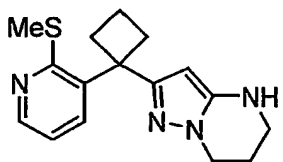


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.99 (dd, J=1.8, 5.0Hz, 1H), 7.51 (dd, J=1.8, 7.3Hz, 1H), 6.84 (dd, J=5.0, 7.3Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80-3.71 (bs, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.78-2.72

(m, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 3H), 1.80-1.66 (m, 1H).

### 実施例 27

2-[1-(2-メチルチオ-3-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾ  
ロ[1,5-a]ピリミジン



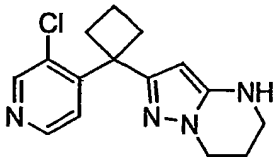
5

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.29-8.28 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H),  
7.00- 6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.84-3.77 (bs, 1H),  
3.26-3.23 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H),  
2.37-2.10 (m, 3H), 1.81-1.76 (m, 1H).

10

### 実施例 28

2-[1-(3-クロロ-4-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]-4,5,6,7-テト  
ラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



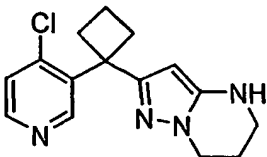
15

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.41 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29  
(d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 5.21 (s, 1H), 4.06 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.97-3.86 (bs,  
1H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.24-2.04  
(m, 3H), 1.84-1.68 (m, 1H).

### 実施例 29

2-[1-(4-クロロ-3-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾ  
ロ[1,5-a]ピリミジン

20



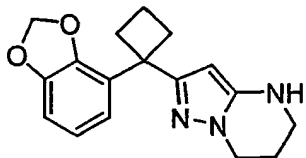
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.57 (s, 1H), 8.31 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.19  
(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.12 (s, 1H), 4.07-4.06 (m, 2H), 3.88-3.82 (bs, 1H),



3.27-3.24 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 1H).

### 実施例 3 0

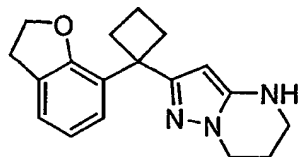
2-[1-(2,3-メチレンジオキシフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピ  
5 ラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 6.78-6.75 (m, 2H), 6.69-6.66 (m, 1H),  
5.90 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.85-3.78 (bs, 1H), 3.33-  
3.23 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 4H), 2.13-2.04 (m, 3H), 1.96-1.83 (m, 1H).

### 10 実施例 3 1

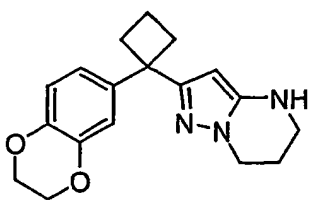
2-[1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒ  
ドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.05-6.99 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 1H),  
15 5.26 (s, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.79-3.74 (bs, 1H),  
3.24-3.21 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.69-2.64 (m,  
2H), 2.12-2.04 (m, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H).

### 実施例 3 2

2-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)シクロブチル]-4,5,6,7-テ  
20 トラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

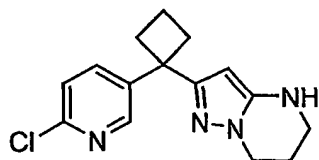


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 6.83 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.03

(s, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.82-3.76 (bs, 1H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.94-1.83 (m, 1H).

### 実施例 3 3

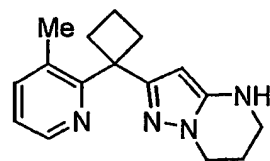
- 5 2-[1-(6-クロロ-3-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン



- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.57 (dd, J=1.8, 8.3Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.07 (t, J=6.2Hz, 2H),  
10 3.99-3.85 (bs, 1H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H).

### 実施例 3 4

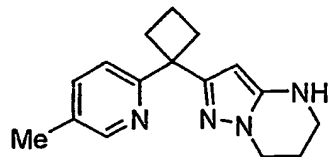
- 2-[1-(3-メチル-2-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン



- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.41 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.02 (dd, J=4.9, 7.5Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.10 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.81 (bs, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 4H), 2.30-2.11 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (m, 1H).

### 実施例 3 5

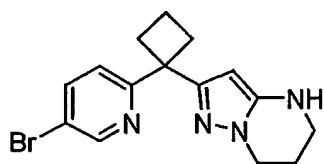
- 20 2-[1-(5-メチル-2-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.38 (t,  $J=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (dd,  $J=2.4$ , 8.0Hz, 1H), 7.14 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.12 (s, 1H), 4.09 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (br, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.90 (m, 1H).

5 実施例 3 6

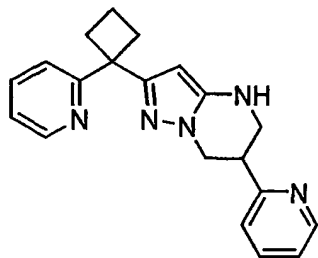
2-[1-(5-ブロモ-2-ピリジニル) シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン



10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.60-8.59 (m, 1H), 7.66 (dd,  $J=2.4$ , 8.4Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J=0.5$ , 8.4Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.09 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (br, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 4H), 2.16-2.08 (m, 3H), 1.92 (m, 1H).

実施例 3 7

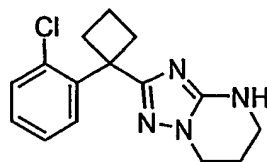
15 6-(2-ピリジニル)-2-[1-(2-ピリジニル) シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ  
ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.58-8.56 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.25-7.06 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.05-3.98 (bs, 1H), 3.55-3.52 (m, 3H), 2.83-2.78 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H).

実施例 3 8

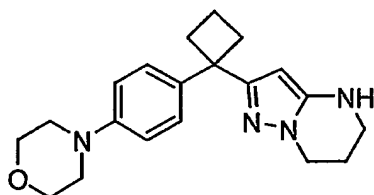
2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾ  
ロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.48-7.45 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H),  
7.16- 7.12 (m, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H),  
2.93-2.88 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.18-2.09 (m,  
5 2H), 1.90-1.78 (m, 1H).

### 実施例 3 9

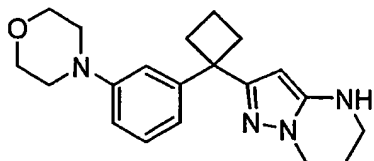
2-{1-[4-(4-モルホニル)フェニル]シクロブチル}-4,5,6,7-テトラヒドロピラ  
ゾロ[1,5-a]ピリミジン



10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.25-7.23 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H),  
4.98 (s, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.82-3.78 (bs, 1H),  
3.24-3.22 (m, 2H), 3.12-3.11 (m, 4H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.59-2.54 (m,  
2H), 2.12-2.01 (m, 3H), 1.96-1.83 (m, 1H).

### 実施例 4 0

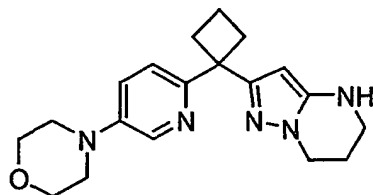
15 2-{1-[3-(4-モルホニル)フェニル]シクロブチル}-4,5,6,7-テトラヒドロピラ  
ゾロ[1,5-a]ピリミジン



20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.20 (dd,  $J=7.8, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.87-6.85 (m,  
2H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.08 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.85-3.83  
(m, 4H), 3.82-3.77 (bs, 1H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 4H),  
2.78-2.73 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 3H), 1.94-1.82 (m,  
1H).

## 実施例 4 1

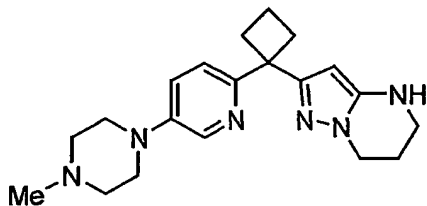
2-{1-[5-(4-モルホニル)-2-ピリジニル] シクロブチル}-4,5,6,7-テトラヒドロ  
ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.24 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.09 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.95 (bs, 1H), 3.86-3.84 (m, 4H), 3.24 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.14-3.12 (m, 4H), 2.75-2.71 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H).

## 実施例 4 2

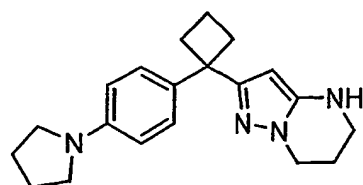
- 10 2-{1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ピリジニル] シクロブチル}-4,5,6,7-テ  
トラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.26 (t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.13-7.12 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.08 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (bs, 1H), 3.25-3.18 (m, 6H), 2.75-2.71 (m, 4H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 3H), 1.90-1.88 (m, 1H).

## 実施例 4 3

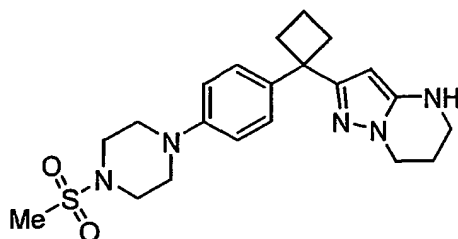
2-{1-[4-(1-ピロリジニル)フェニル] シクロブチル}-4,5,6,7-テトラヒドロピラ  
ゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.21-7.18 (m, 2H), 6.53-6.51 (m, 2H),  
4.96 (s, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.78-3.72 (bs, 1H), 3.27-3.21 (m, 6H),  
2.75-2.71 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.12-1.85 (m, 8H).

#### 実施例 4 4

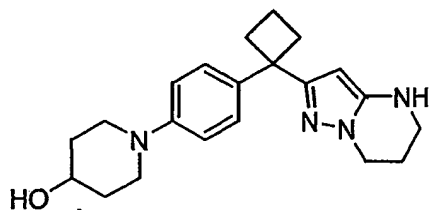
- 5 2-(1-{4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]フェニル}シクロブチル)-  
4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.26-7.23 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 2H),  
5.00 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.83-3.77 (bs, 1H), 3.37-3.35 (m, 4H),  
3.25-3.23 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H),  
2.13-2.04 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H).

#### 実施例 4 5

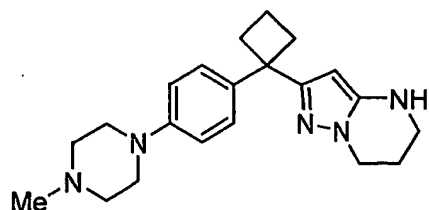
- 1-{4-[1-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)シクロブチル]  
フェニル}-4-ピペリジノール



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.21-7.19 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H),  
4.98 (s, 1H), 4.08-3.81 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H),  
3.25-3.22 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.61-2.52 (m,  
2H), 2.12-1.97 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H).

#### 20 実施例 4 6

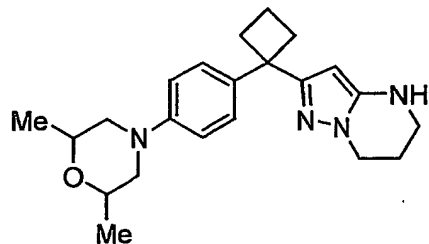
- 2-(1-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]シクロブチル)-4,5,6,7-テトラ  
ヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.24-7.20 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H),  
 4.97 (s, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 2H),  
 3.19-3.16 (m, 4H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 6H), 2.34 (s, 3H),  
 2.12-2.02 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 1H).

#### 実施例 4 7

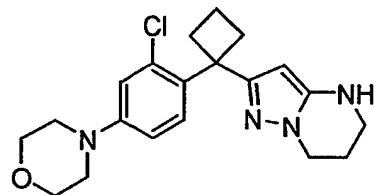
2-{1-[4-(2,6-ジメチル-4-モルフォニル)フェニル]シクロプロチル}-4,5,6,7-テ  
 トラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.23-7.21 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H),  
 4.98 (s, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 4H),  
 3.24-3.22 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.41-2.35 (m,  
 2H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 6H).

#### 実施例 4 8

- 2-{1-[2-クロロ-4-(4-モルホニル)フェニル]シクロプロチル}-4,5,6,7-テトラヒ  
 ドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

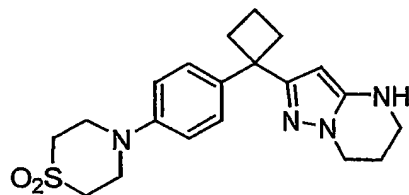


- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.20-7.18 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H),  
 5.06 (s, 1H), 4.01 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.76 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.74-3.40

(bs, 1H), 3.17 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.04 (t, J=4.9Hz, 4H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H).

#### 実施例 4 9

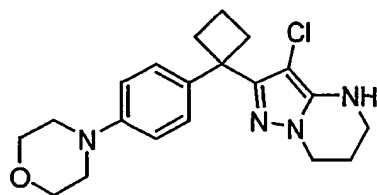
2-{1-[4-(1,1-ジオキシド-4-チオモルフォリニル)フェニル]シクロブチル}-  
5 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.27-7.24 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H),  
5.03 (s, 1H), 4.10 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 5H), 3.25 (t, J=5.5Hz,  
2H), 3.12-3.08 (m, 4H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.13-2.04  
10 (m, 3H), 1.98-1.82 (m, 1H).

#### 実施例 5 0

3-クロロ-2-{1-[4-(4-モルホニリル)フェニル]シクロブチル}-4,5,6,7-テトラヒ  
ドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

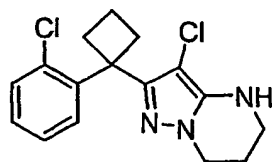


15 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.8Hz,  
2H), 4.06 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.84-3.82 (m, 5H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.12  
(t, J=4.8Hz, 4H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.15-2.13 (m,  
2H), 2.04-1.94 (m, 2H).

#### 実施例 5 1

20 3-クロロ-2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾ  
ロ[1,5-a]ピリミジン

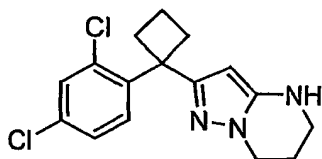




<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.62–7.60 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H),  
 7.11–7.07 (m, 1H), 4.08 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.31–3.28 (m,  
 2H), 3.02–2.96 (m, 2H), 2.68–2.60 (m, 2H), 2.17–2.10 (m, 3H), 1.83–1.74  
 5 (m, 1H).

#### 実施例 5 2

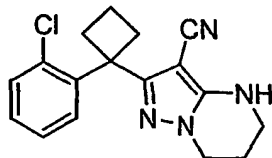
2-[1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
 [1,5-a]ピリミジン



10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.27–7.25 (m, 1H),  
 7.20 (dd, J=2.1, 8.3Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.06 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.82  
 (s, 1H), 3.27–3.23 (m, 2H), 2.83–2.77 (m, 2H), 2.65–2.60 (m, 2H), 2.23–  
 2.04 (m, 3H), 1.86–1.78 (m, 1H).

#### 実施例 5 3

15 2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]  
 ピリミジン-3-カルボニトリル

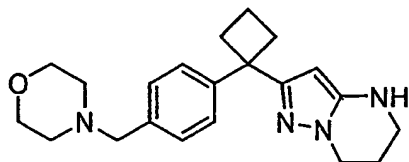


20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.61 (dd, J=1.6, 7.8Hz, 1H), 7.30–7.25 (m,  
 2H), 7.19–7.17 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.06 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.37–3.33  
 (m, 2H), 2.96–2.91 (m, 2H), 2.72–2.65 (m, 2H), 2.20–2.14 (m, 3H), 1.89–  
 1.79 (m, 1H).

#### 実施例 5 4

2-[1-[4-(モルフォリン-4-イルメチル)フェニル]シクロブチル]-4,5,6,7-テトラ

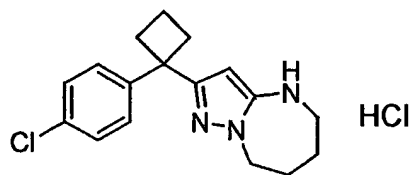
ヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.27-7.21 (m, 4H), 5.01 (s, 1H), 4.08 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.70 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.44-2.43 (m, 4H), 2.13-2.04 (m, 3H), 1.94-1.83 (m, 1H).

#### 実施例 5 5

2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン 塩酸塩



10

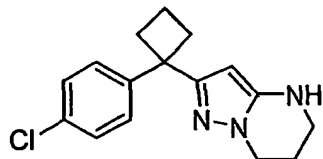
3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (990 mg)、1,4-ジブロモブタン (572 μl)、トリエチルアミン (1.39 ml)、1,4-ジオキササン (20 ml) の混合物を80℃に加熱し、5時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、飽和食塩水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル：クロロホルム/メタノール=30/1）で精製し、オイル (461 mg) を得た。この生成物を1,4-ジオキササン (20 ml) に溶かし、4N・HCl (1,4-ジオキササン溶液、1 ml) を加え、25℃下、30分間攪拌した。反応混合物を濃縮後、エーテル (10 ml) に溶かし、ヘキササン (200 ml) を加えた。析出した白色固体をろ別し、減圧下、50℃で乾燥し、目的物 (830 mg) を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.37-7.34 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 3.52-3.32 (m, 4H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.04-1.85 (m, 5H).

#### 実施例 5 6

2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

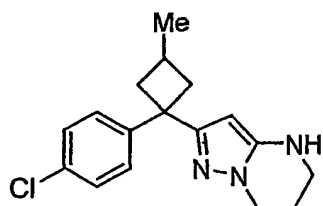


3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (1.81 g)、  
 5 1,4-ジブromopropan (1.77 g)、トリエチルアミン (2.54 ml)、1,4-ジオキサ  
 サン (50 ml) の混合物を100℃に加熱し、10時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷  
 却後、飽和食塩水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機  
 層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロ  
 マトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、目的物  
 10 (830 mg) をオイルとして得た。

実施例56と同様の方法で、実施例57～59の化合物を合成した。

#### 実施例57

2-[1-(4-クロロフェニル)-3-メチルシクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾ  
 ロ [1,5-a]ピリミジン



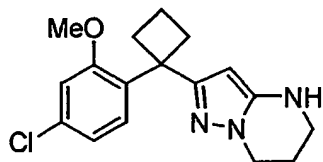
15

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.38-7.17 (m, 4H), 5.06 (s, 0.22H), 4.87  
 (s, 0.78H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.92-3.78 (bs, 1H), 3.24-3.21 (m, 2H),  
 2.91-2.70 (m, 2H), 2.62-2.49 (m, 0.5H), 2.42-2.37 (m, 1.5H), 2.34-2.21  
 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 3H).

20

#### 実施例58

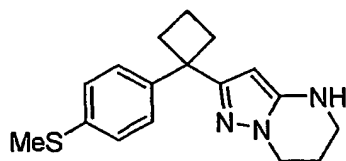
2-[1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラ  
 ゾロ [1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.15 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H).

#### 実施例 5 9

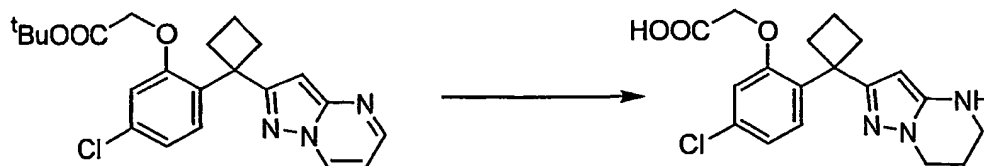
2-[1-(4-メチルチオフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.25-7.18 (m, 4H), 5.00 (s, 1H), 4.08 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.83-3.79 (bs, 1H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 3H), 1.94-1.83 (m, 1H).

#### 実施例 6 0

{5-クロロ-2-[1-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)シクロブチル]フェノキシ}アセティック アシッド



t-ブチル[5-クロロ-2-(1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)シクロブチル]フェノキシ]アセテート (450 mg) にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え25℃にて1時間攪拌したのち減圧濃縮した。残渣をエタノール (10 ml) に溶かし、その溶液に水素化ホウ素ナトリウム (83 mg) を加えた。反応溶液を80℃下、3時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、飽和食塩水 (100 ml) に注ぎ、クロロホルム (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルにて洗浄し、目的物 (60 mg) を黄色結晶

として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (dd, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 6.70 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.20-4.04 (m, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.86-1.81 (m, 1H).

#### 実施例 6 1

2-[1-(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



2-[1-(2-メトキシ-3-ピリジニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(300 mg)、ヨウ化カリウム (315 mg)の酢酸 (6 ml) 溶液を80℃で、4時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、目的物 (140 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.38 (dd, J=2.0, 6.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.0, 6.5Hz, 1H), 6.21-6.17 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.93-3.80 (bs, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 3H), 1.89-1.75 (m, 1H).

#### 実施例 6 2

2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-3-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

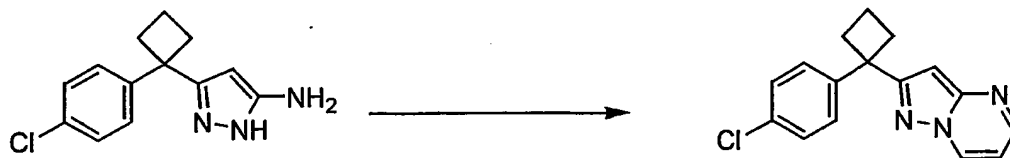


3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4-エチル-1H-ピラゾール-5-アミン (721mg)、1,1,3,3-テトラメトキシプロパン (518  $\mu$ l)、塩化亜鉛 (178mg)、および硫酸 (400  $\mu$ l) のエタノール (20ml) 溶液を80℃で、4時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、5%炭酸ナトリウム水溶液でpH=10に調製し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。次に残渣をエタノール (50 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (4.93 g) を加えた。反応溶液を80℃下、8時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、水 (150 ml) を加え、酢酸エチル (150 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、目的物 (550 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.60-7.58 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.13 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.49 (bs, 1H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 3H), 1.84-1.78 (m, 3H), 0.44 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H).

### 実施例 6 3

2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル] ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン



3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (4.80 g)、1,1,3,3-テトラメトキシプロパン (3.49 ml)、塩化亜鉛 (1.31 g)、および硫酸 (3 ml) のエタノール (100 ml) 溶液を80℃で、1時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:ヘキサン/酢酸エチル= 2/1→1/1) で精製し、目的物 (4.18 g) を黄色結晶として得た。

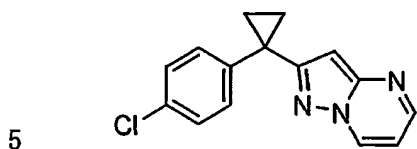
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 9.06-9.03 (m, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H),

2.69-2.64 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H).

実施例 6 3 と同様の方法で、実施例 6 4 ~ 1 0 0 の化合物を合成した。

#### 実施例 6 4

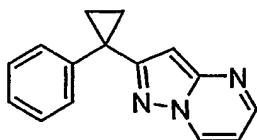
2-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.56-8.54 (m, 1H), 8.42 (bs, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.28 (bs, 1H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.37-1.35 (m, 2H).

#### 実施例 6 5

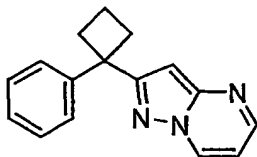
10 2-(1-フェニルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.55-8.53 (m, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H).

#### 15 実施例 6 6

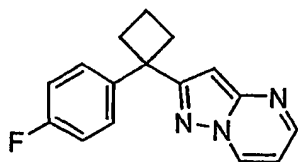
2-(1-フェニルシクロブチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.63 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 7.40-7.15 (m, 5H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.17-1.97 (m, 2H).

#### 実施例 6 7

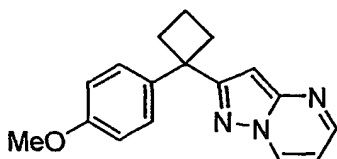
2-[1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.62-8.60 (m, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H),  
 7.33- 7.29 (m, 2H), 7.00 (d, J=6.7Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.74-  
 6.71 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.17-  
 1.97 (m, 2H).

#### 実施例 68

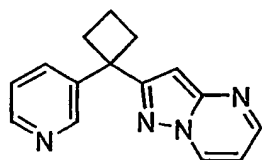
2-[1-(4-メトキシフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.61 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.37 (d, J=4.0Hz,  
 1H), 7.28 (d, J=6.7Hz, 2H), 6.86 (d, J=6.7Hz, 2H), 6.70 (dd, J=4.0,  
 6.9Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.78-2.73 (m,  
 2H), 2.12-1.72 (m, 2H).

#### 実施例 69

2-[1-(3-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

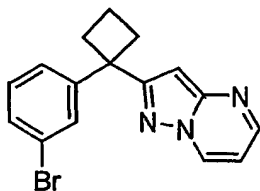


<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.78 (s, 1H), 8.63-8.62 (m, 2H), 8.46-8.45  
 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (dd, J=5.3, 8.0Hz, 1H), 6.81-6.79  
 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.26-2.04  
 (m, 2H).

#### 実施例 70

2-[1-(3-ブロモフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

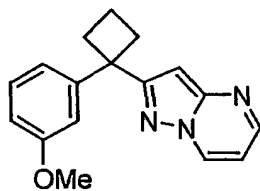




<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.63-8.61 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.42 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30-7.29 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.74 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 2H).

#### 実施例 7 1

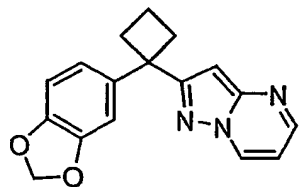
2-[1-(3-メトキシフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.64-8.62 (m, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 7.28- 6.70 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.91-2.76 (m, 4H), 2.36-1.99 (m, 2H).

#### 実施例 7 2

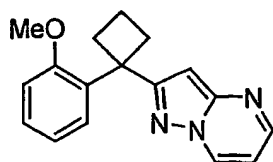
2-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.61-8.59 (m, 1H), 8.38-8.37 (m, 1H), 6.84- 6.81 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.13-1.87 (m, 2H).

#### 実施例 7 3

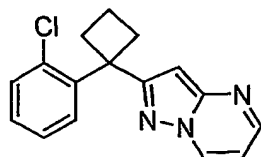
2-[1-(2-メトキシフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.59 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H),  
 7.37-7.34 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.83-6.80 (m,  
 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 2H),  
 2.80-2.73 (m, 2H), 2.23-2.04 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H).

#### 実施例 7 4

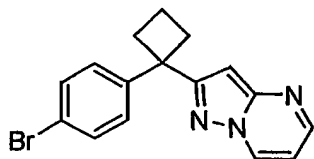
2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.61-8.59 (m, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H),  
 7.51- 7.48 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.72-6.69 (m,  
 1H), 6.47 (s, 1H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.39-2.25 (m,  
 1H), 1.98-1.89 (m, 1H).

#### 実施例 7 5

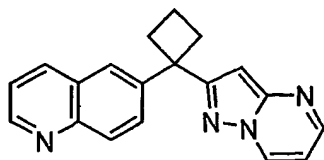
2-[1-(4-ブロモフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.62-8.60 (m, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H),  
 7.44- 7.41 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.43 (s, 1H),  
 2.94-2.88 (m, 2H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.08-1.97 (m,  
 1H).

#### 実施例 7 6

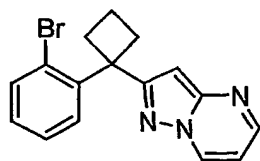
6-(1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イルシクロブチル)キノリン



- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.86 (dd, J=1.7, 4.2Hz, 1H), 8.64 (dd, J=1.7, 7.0Hz, 1H), 8.38 (dd, J=1.8, 4.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.73 (dd, J=4.0, 4.2Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 1H).

#### 実施例 7 7

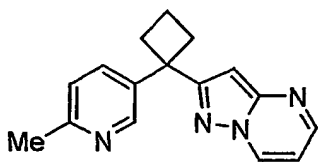
2-[1-(2-ブロモフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.62-8.58 (m, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H).

#### 実施例 7 8

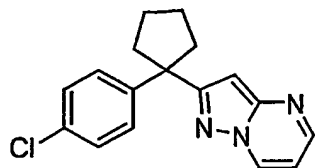
- 15 2-[1-(6-メチル-3-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.60 (dd, J=0.9, 7.0Hz, 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.54 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H).

#### 実施例 7 9

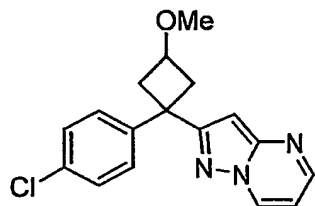
2-[1-(4-クロロフェニル)シクロペンチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.58-8.56 (m, 1H), 8.39 (dd,  $J=1.7, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.71 (dd,  $J=4.0, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (s, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 4H).

## 5 実施例 8 0

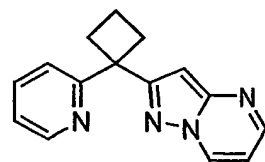
2-[1-(4-クロロフェニル)-3-メトキシシクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.59-8.57 (m, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1.76H), 7.33-7.30 (m, 1.76H), 7.28-7.20 (m, 0.48H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.39 (s, 0.12H), 6.26 (s, 0.88H), 4.15-4.07 (m, 0.12H), 3.98-3.88 (m, 0.88H), 3.28 (s, 0.36H), 3.27 (s, 2.64H), 3.27-3.23 (m, 0.24H), 3.18-3.08 (m, 1.76H), 2.95-2.83 (m, 1.76H), 2.63-2.57 (m, 0.24H).

## 10 実施例 8 1

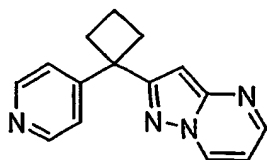
2-[1-(2-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.62-8.60 (m, 2H), 8.39-8.38 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H).

## 20 実施例 8 2

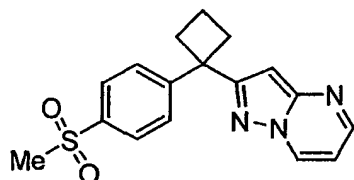
2-[1-(4-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.61-8.56 (m, 3H), 8.43-8.42 (m, 1H),  
7.35- 7.32 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H),  
2.78-2.71 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 1H).

### 5 実施例 8 3

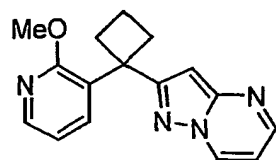
2-[1-(4-メタンсульホニルフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.62 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 8.41-8.40 (m, 1H),  
7.60 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.52 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.46 (s,  
10 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.27-2.13 (m,  
1H), 2.09-1.94 (m, 1H).

### 実施例 8 4

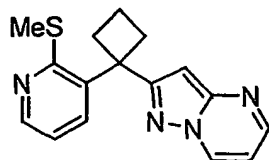
2-[1-(2-メトキシ-3-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.58 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (dd,  $J=1.8$ ,  
4.1Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J=1.8$ , 5.0Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J=1.8$ , 7.3Hz, 1H),  
6.90 (dd,  $J=5.0$ , 7.3Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J=4.1$ , 7.0Hz, 1H), 5.54 (s, 1H),  
3.85 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H),  
1.99-1.87 (m, 1H).

### 20 実施例 8 5

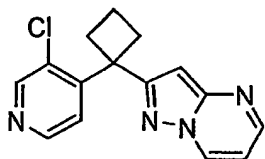
2-[1-(2-メチルチオ-3-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.59 (dd, J=0.9, 6.5Hz, 1H), 8.38-8.34 (m, 2H), 7.62 (dd, J=1.7, 7.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 6.70 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H),  
 5 2.44 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H).

#### 実施例 8 6

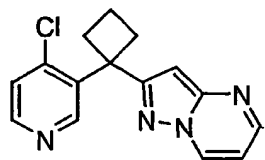
2-[1-(3-クロロ-4-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.57 (dd, J=0.9, 7.0Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42-8.41 (m, 1H), 7.42 (d, J=5.0Hz, 1H),  
 10 6.75 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H).

#### 実施例 8 7

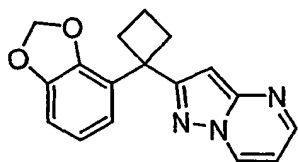
2-[1-(4-クロロ-3-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.71 (s, 1H), 8.60 (dd, J=0.9, 7.0Hz, 1H),  
 15 8.41-8.38 (m, 2H), 7.24 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.74 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.47-2.32 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H).

#### 20 実施例 8 8

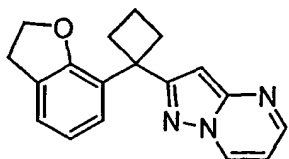
2-[1-(2,3-メチレンジオキシフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.63–8.61 (m, 1H), 8.39–8.37 (m, 1H), 6.85–6.79 (m, 2H), 6.72–6.69 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.91–2.83 (m, 4H), 2.19–2.14 (m, 1H), 2.04–1.97 (m, 1H).

# 5 実施例 89

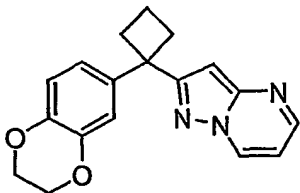
2-[1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.61 (dd,  $J=0.9$ , 7.0Hz, 1H), 8.36–8.34 (m, 1H), 7.14–7.12 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J=1.1$ , 7.3Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J=7.4$ , 7.5Hz, 1H), 6.69–6.66 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.51 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 2.92–2.80 (m, 4H), 2.18–2.13 (m, 1H), 2.04–1.93 (m, 1H).

# 実施例 90

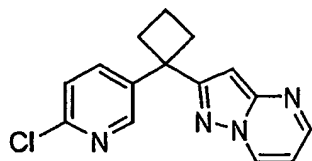
2-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.61–8.59 (m, 1H), 8.38 (dd,  $J=1.8$ , 4.0Hz, 1H), 6.87–6.85 (m, 1H), 6.82–6.79 (m, 2H), 6.71 (dd,  $J=4.0$ , 7.0Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.23 (s, 4H), 2.91–2.84 (m, 2H), 2.75–2.70 (m, 2H), 2.17–1.98 (m, 2H).

# 実施例 91

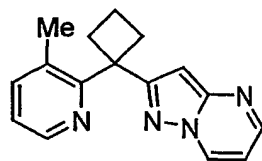
## 2-[1-(6-クロロ-3-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.60-8.58 (m, 1H), 8.43-8.40 (m, 2H),  
 7.62 (dd, J=2.6, 8.3Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.78 (dd, J=4.1, 7.0Hz,  
 5 1H), 6.47 (s, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.22-2.05 (m,  
 1H), 2.02-1.95 (m, 1H).

## 実施例 9 2

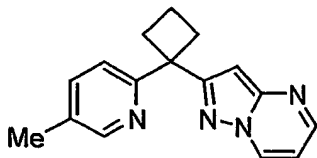
## 2-[1-(3-メチル-2-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.63-8.61 (m, 1H), 8.50 (dd, J=1.1, 4.7Hz,  
 1H), 8.38 (dd, J=1.8, 4.0Hz, 1H), 7.36 (dd, J=0.8, 7.5Hz, 1H), 7.10 (dd,  
 J=4.8, 7.5Hz, 1H), 6.72 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.05-2.99  
 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96-1.92  
 (m, 1H).

## 15 実施例 9 3

## 2-[1-(5-メチル-2-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

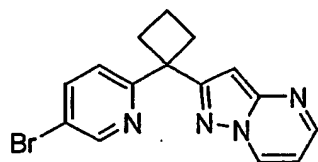


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.63-8.60 (m, 1H), 8.43-8.38 (m, 2H),  
 7.42 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.71 (dd, J=4.0,  
 20 7.1Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.19-2.10 (m,  
 1H), 2.05-1.85 (m, 1H).

## 実施例 9 4

## 2-[1-(5-ブromo-2-ピリジニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

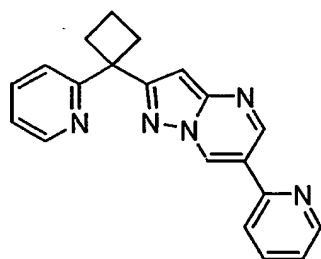




<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.64 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H),  
8.41 (dd, J=1.7, 4.0Hz, 1H), 7.71 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.15 (d,  
J=8.4Hz, 1H), 6.74 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.94-2.90 (m,  
5 4H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 1H).

### 実施例 9 5

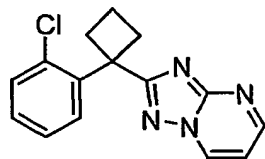
6-(2-ピリジニル)-2-[1-(2-ピリジニル) シクロプロチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミ  
ジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 9.27 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.70 (d,  
10 J=4.0Hz, 1H), 8.62 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H),  
7.63-7.60 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.55 (s, 1H),  
3.10-2.94 (m, 4H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H).

### 実施例 9 6

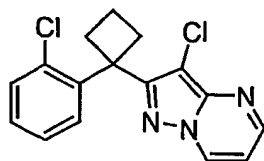
2-[1-(2-クロロフェニル)シクロプロチル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.76-8.73 (m, 2H), 7.59 (dd, J=1.6, 7.7Hz,  
15 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (dd, J=4.4, 6.6Hz, 1H),  
3.15-3.08 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.03-1.90 (m,  
20 1H).

### 実施例 9 7

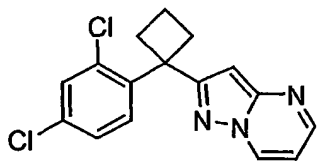
3-クロロ-2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.64 (dd, J=1.7, 7.0Hz, 1H), 8.45 (dd, J=1.6, 4.0Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.6, 7.8Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.80 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H).

#### 実施例 98

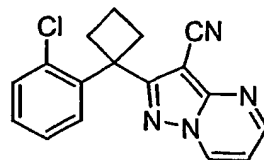
2-[1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.60-8.58 (m, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.43 (dd, J=1.3, 7.5Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.72 (dd, J=4.1, 7.0Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H).

#### 実施例 99

2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

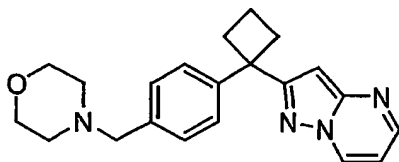


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.74 (dd, J=1.7, 7.0Hz, 1H), 8.65-8.64 (m, 1H), 7.75 (dd, J=1.4, 7.7Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.02 (dd, J=4.2, 7.0Hz, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H).

#### 実施例 100

2-{1-[4-(モルフォリン-4-イルメチル)フェニル]シクロブチル}ピラゾロ[1,5-a]

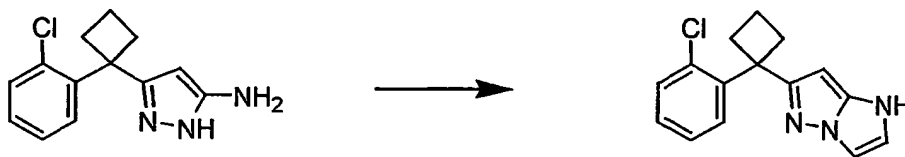
ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.62-8.60 (m, 1H), 8.37 (dd, J=1.7, 4.0Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 6.71 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.69 (t, J=4.7Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.42 (t, J=4.7Hz, 4H), 2.23-2.09 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H).

### 実施例 101

2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール

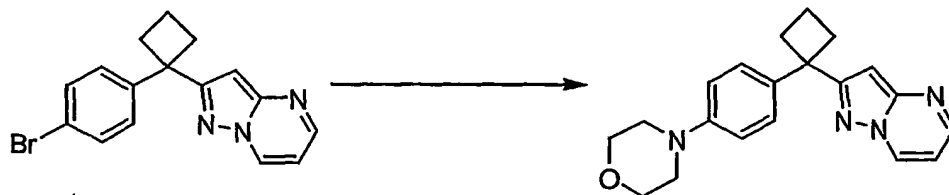


3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (0.90 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム(油性60%, 290 mg)を加えて70℃に昇温した。1時間攪拌した後、2-ブロモ-1,1-ジメトキシエタン (920 mg) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液をゆっくりと滴下して12時間加熱攪拌した。反応溶液を室温に冷却した後、水 (30 ml) を加えて酢酸エチル (80 ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。続いて得られた粗生成物をエタノール (5 ml) および20%硫酸水溶液 (5 ml) に溶解させて80℃に昇温して3時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて液性をpH = 10にした後に酢酸エチル (80 ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ヘキサン/酢酸エチル = 20/1→1/1) で精製し、目的物 (166 mg) を灰褐色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ : ppm 10.76 (bs, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.42-7.27 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H).

## 実施例 102

2-{1-[4-(4-モルフォニル)フェニル]シクロブチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



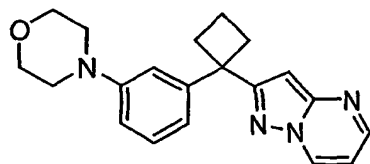
5        2-[1-(4-ブロモフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (328 mg)、モルホリン (97.7  $\mu$ l)、ナトリウム *t*-ブトキシド (134.5 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - (クロロホルム) - パラジウム (31 mg)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル (15 mg) のトルエン (5 ml) 溶液を90℃にて20時間攪拌した。反応溶液を冷却、セライトろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、目的物 (320 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.61-8.59 (m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.29- 7.27 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.71-6.68 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 15 2H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H).

実施例 102 と同様の方法で、実施例 103 ~ 112 の化合物を合成した。

## 実施例 103

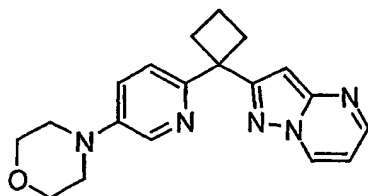
2-{1-[3-(4-モルホリニル)フェニル]シクロブチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



20         $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.61-8.59 (m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.25- 7.21 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.75-6.69 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 2H).

## 実施例 104

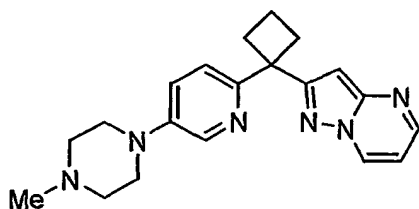
2-{1-[5-(4-モルホリニル)-2-ピリジニル] シクロブチル} ピラゾロ[1,5-a]ピリ  
ミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.63-8.61 (m, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H),  
5 8.29-8.28 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.49 (s, 1H),  
3.87-3.85 (m, 4H), 3.17-3.14 (m, 4H), 2.96-2.87 (m, 4H), 2.15-2.10 (m,  
1H), 2.03-1.99 (m, 1H).

#### 実施例 105

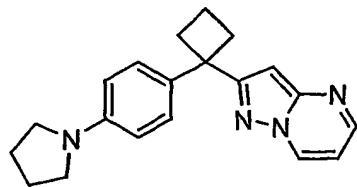
2-{1-[5-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ピリジニル] シクロブチル} ピラゾロ  
10 [1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.60 (m, 1H), 8.38 (dd, J=1.8, 4.0Hz, 1H),  
8.30 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.71 (dd, J=4.0, 6.9Hz, 1H), 6.49 (s, 1H),  
3.22-3.19 (m, 4H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H),  
15 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

#### 実施例 106

2-{1-[4-(1-ピロリジニル)フェニル] シクロブチル} ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

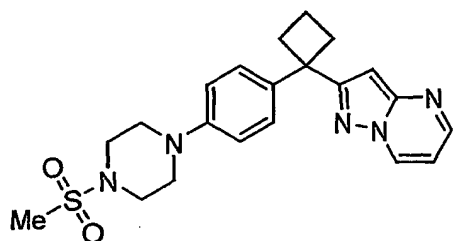


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.60 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H),  
20 7.24-7.21 (m, 2H), 6.68 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.54-6.52 (m, 2H), 6.41

(s, 1H), 3.27-3.23 (m, 4H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 5H).

#### 実施例 107

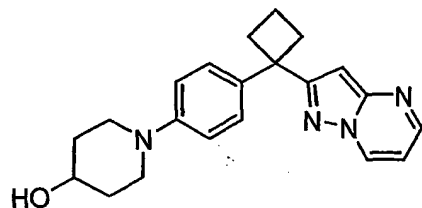
2-(1-{4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]フェニル}シクロブチル)ピラ  
5   ゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.61-8.59 (m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H),  
7.28 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.41 (s,  
1H), 3.20-3.18 (m, 4H), 2.97-2.81 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.75-2.70 (m,  
10   2H), 2.35-1.99 (m, 2H).

#### 実施例 108

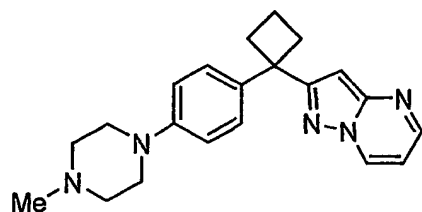
1-[4-(1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イルシクロブチル)フェニル]-4-ピペリ  
ジノール



15   <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.61 (dd, J=0.8, 7.0Hz, 1H), 8.37-8.36 (m,  
1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.70 (dd, J=4.0,  
7.0Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 3H), 2.90-  
2.84 (m, 4H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.21-1.94 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 2H).

#### 実施例 109

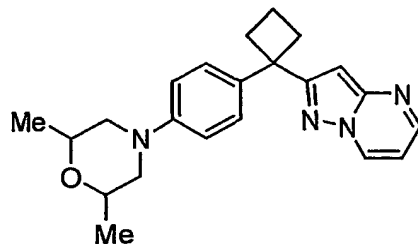
20   2-{1-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニルシクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピ  
リミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.66 (dd, J=0.9, 7.0Hz, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.69 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.19-3.17 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.56-2.54 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H).

#### 実施例 1 1 0

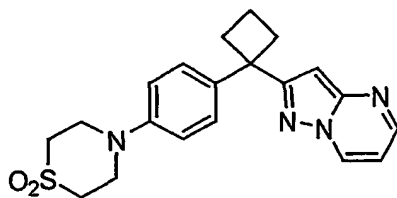
2-{1-[4-(2,6-ジメチル-4-モルホニル)フェニル]シクロブチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.60 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.37-8.36 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.71 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.28-1.89 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 6H).

#### 実施例 1 1 1

2-{1-[4-(1,1-ジオキシド-4-チオモルフォリニル)フェニル]シクロブチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

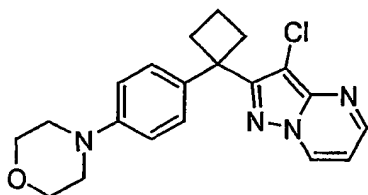


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.61-8.59 (m, 1H), 8.39 (dd, J=1.8, 4.0Hz,

1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.72 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H),  
6.44 (s, 1H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.10-3.07 (m, 4H), 2.92-2.87 (m, 2H),  
2.77-2.72 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H).

### 実施例 1 1 2

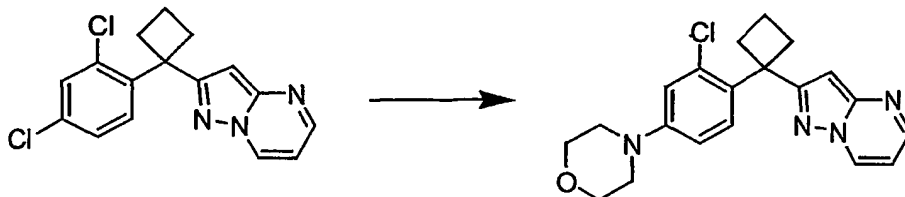
- 5 3-クロロ-2-{1-[4-(4-モルフォニル)フェニル]シクロブチル}ピラゾロ[1,5-a]  
ピリミジン



- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.59 (dd, J=1.7, 7.0Hz, 1H), 8.44 (dd,  
J=1.7, 4.0Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.0, 6.8Hz, 2H), 6.84 (dd, J=2.0, 6.8Hz,  
10 2H), 6.78 (dd, J=4.2, 7.0Hz, 1H), 3.81 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.13-3.04 (m,  
6H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H).

### 実施例 1 1 3

- 2-{1-[2-クロロ-4-(4-モルフォニル)フェニル]シクロブチル}ピラゾロ[1,5-a]  
ピリミジン



15

- 2-[1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン  
(200 mg)、モルホリン (61.5 μl)、ナトリウム t-ブトキシド (85 mg)、ト  
リス (ジベンジリデンアセトン) - (クロロホルム) - パラジウム (20 mg)、2-  
(ジ-t-ブチルホスフィノ)ビフェニル (9.4 mg) のトルエン (3.2 ml) 溶液を  
20 90℃にて20時間攪拌した。反応溶液を冷却、セライトろ過後、減圧濃縮した。残  
渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で  
精製し、目的物 (60 mg) を得た。

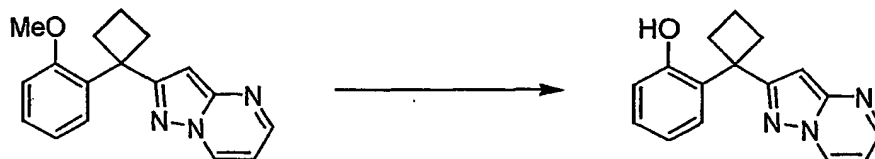
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.61-8.59 (m, 1H), 8.37 (dd, J=1.8, 4.0Hz,



1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 6.70 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.84 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.15-3.12 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H).

#### 実施例 1 1 4

##### 5 2-(1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イルシクロブチル)フェノール

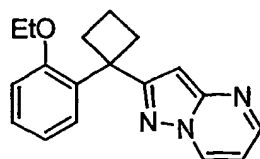


2-[1-(2-メトキシフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (3.75 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を-78℃に冷却し、3臭化ホウ素(1.0Mジクロロメタン溶液, 53.6 ml)を同温にて滴下した。反応溶液を-78℃にて1時間攪拌した後に0℃まで昇温し、さらに1時間の攪拌を行ったのちに、1N NaOH水溶液を溶液がアルカリ性になるまで滴下した。この溶液を酢酸エチル (200 ml) にて抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。これによって目的物 (2.56 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.58-8.56 (m, 1H), 8.46-8.44 (m, 1H), 7.20- 7.18 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H).

#### 実施例 1 1 5

##### 2-[1-(2-エトキシフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



2-(1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イルシクロブチル)フェノール (500 mg)、ブromoエタン (1.4 ml)、炭酸カリウム (1.3 g) をジメチルホルムアミド (5 ml) に加え、40℃にて10時間攪拌を行った。反応溶液に水 (100 ml) を加えた後に、この溶液をクロロホルム (100 ml) にて抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリ

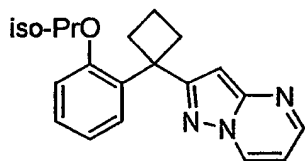
カゲル：ヘキサン/酢酸エチル＝１／１）で精製し、目的物（５１０ ｍｇ）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.63 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.92 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.32 (t, J=7.0Hz, 3H).

実施例 1 1 5 と同様の方法で、実施例 1 1 6 ～ 1 1 8 の化合物を合成した。

#### 実施例 1 1 6

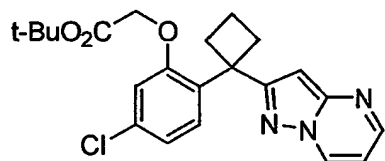
2-[1-(2-イソプロポキシフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.59 (dd, J=0.9, 7.0 Hz, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.35 (dd, J=1.7, 7.5Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.0Hz, 6H).

#### 実施例 1 1 7

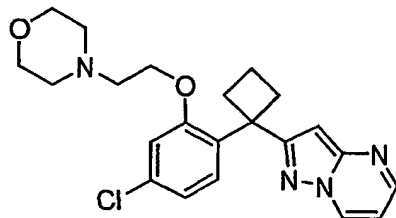
t-ブチル [5-クロロ-2-(1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イルシクロブチル)フェノキシ]アセテート



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.58-8.56 (m, 1H), 8.36-8.35 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.98 (dd, J=1.9, 8.2Hz, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

#### 実施例 1 1 8

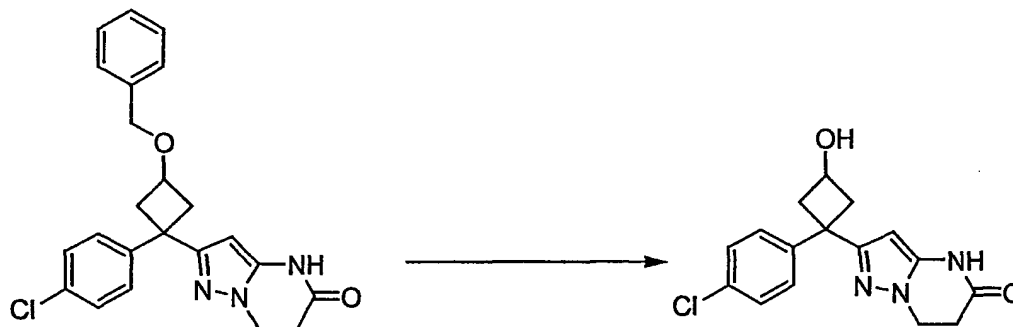
2-(1-{4-クロロ-2-[2-(4-モルホニル)エトキシ]フェニル}シクロブチル)ピラ  
ゾロ[1,5-a]ピリミジン



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.59-8.57 (m, 1H), 8.37-8.36 (m, 1H),  
5 7.29-7.26 (m, 1H), 6.97 (dd, J=2.0, 8.1Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.0Hz, 1H),  
6.69 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.96 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.59  
(t, J=4.7Hz, 4H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 4H), 2.39 (t, J=4.7Hz,  
4H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H).

#### 実施例 119

10 2-[3-ヒドロキシ-1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン



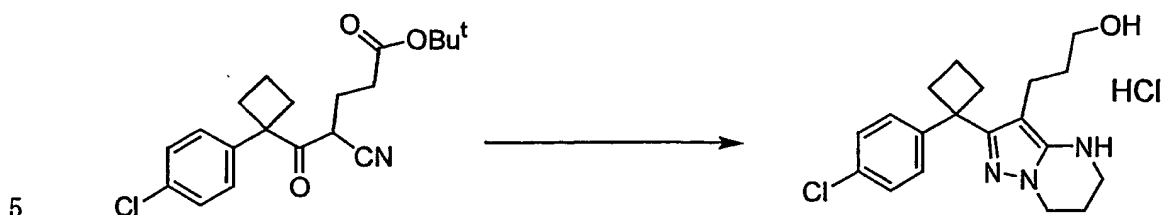
水素雰囲気下、2-[3-(ベンジルオキシ)-1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-  
6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン (240 mg)、10%パラジウ  
ム-炭素 (80 mg)、酢酸 (3 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を1.2時間  
15 攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン/クロロホル  
ムにて再結晶し、目的物 (74 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.98 (s, 0.18H), 7.92 (s, 0.82H), 7.38-  
7.28 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 2H), 5.32 (s, 0.18H), 4.97 (s, 0.82H), 4.55-  
20 4.43 (m, 0.18H), 4.33-4.21 (m, 2.82H), 3.20-3.14 (m, 0.36H), 3.08-2.97  
(m, 1.64H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1.64H), 2.46-2.38 (m,

0.36H).

# 実施例 120

3-{2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン-3-イル}-1-プロパノール 塩酸塩



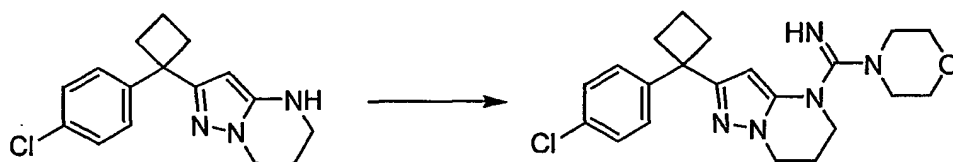
t-ブチル 5-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-4-シアノ-5-オキソペンタ  
ノエート (2.0 g) とヒドラジン 1 水和物 (402  $\mu$ l) のエタノール (20 ml) 溶  
液を 80°C 下、10 時間攪拌した。反応混合物を 25°C に冷却後、飽和食塩水 (200 m  
l) に移し、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ  
10 ゲル : クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製し、t-ブチル 3-{5-アミノ-3-  
[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロパノエート  
(1.29 g) をオイルとして得た。続いて、t-ブチル 3-{5-アミノ-3-[1-(4-クロ  
ロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロパノエート (1.28 g) 、  
15 1,1,3,3-テトラメトキシプロパン (618  $\mu$ l) 、塩化亜鉛 (232 mg) 、および硫酸  
(0.5 ml) のエタノール (80 ml) 溶液を 80°C で、5 時間攪拌した。反応溶液を  
25°C に冷却後、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸  
マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ  
ー (シリカゲル : ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、エチル 3-{2-[1-(4-  
20 クロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル}プロパノエ  
ート (340 mg) を茶色のオイルとして得た。さらに、エチル 3-{2-[1-(4-クロ  
ロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル}プロパノエート  
(340 mg) をエタノール (10 ml) に溶かし、その溶液に水素化ホウ素ナトリウ  
ム (100 mg) を加えた。反応溶液を 80°C 下、5 時間攪拌した。反応溶液を 25°C に  
25 冷却後、飽和食塩水 (150 ml) に注ぎ、酢酸エチル (80 ml) にて抽出した。有  
機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムク

ロマトグラフィー（シリカゲル：クロロホルム/メタノール＝20/1）で精製後、取得した化合物を1,4-ジオキサン（10 ml）に溶かし、4N HCl（1,4-ジオキサン溶液、1 ml）を加えた。反応混合物を濃縮し、目的物（213 mg）をアモルファス状の固体として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.52-7.22 (m, 4H), 4.53-4.42 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 4H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 2H).

#### 実施例 1 2 1

- 10 (2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-4(5H)-イル) (4-モルフォリニル) メタンイミン

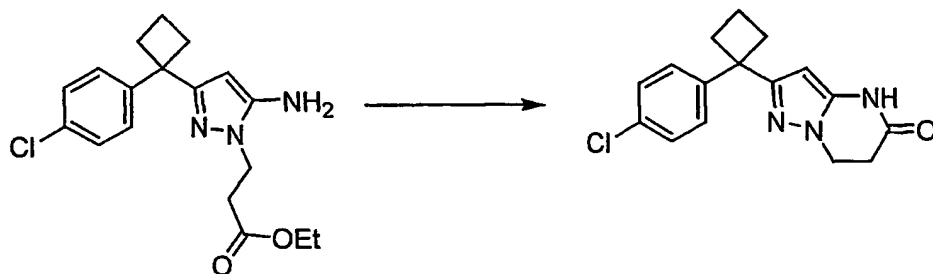


- 15 25°C下、水素化ナトリウム（油性60%, 316 mg）を2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a]ピリミジン（1.75 g）のジメチルホルムアミド（10 ml）の溶液に加えた。反応溶液を1時間攪拌した後、N-シアノモルフォリン（750 mg）を加えた。15時間攪拌した後、反応溶液を飽和食塩水に移し、酢酸エチル（80 ml）にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン＝5/2/1で精製し、目的物（2.12 g）を薄黄色固体として得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.27-7.21 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.72-3.48 (m, 6H), 3.23-3.05 (m, 4H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 3H), 2.00-1.83 (m, 1H).

#### 実施例 1 2 2

- 25 2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン

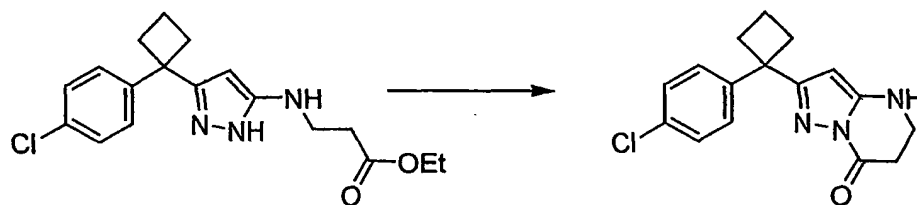


エチル3-{5-アミノ-3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパノエート (2.90 g) とナトリウムエトキシド (1.13 g) のエタノール (50 ml) 溶液を80℃まで加熱し、1時間攪拌した。反応溶液を25℃まで冷却し、飽和食塩水に移し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、目的物 (1.76 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.70 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.29 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.88 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 1H).

### 実施例 1 2 3

2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5, 6-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7 (4H)-オン



エチル3-({3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-イル}アミノ)プロパノエート (320 mg) とナトリウムエトキシド (125 mg) のエタノール (15 ml) 溶液を80℃まで加熱し、3時間攪拌した。反応溶液を25℃まで冷却し、飽和食塩水に移し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムおよびヘキサンにて結晶化し、目的物 (160 mg) を得た。

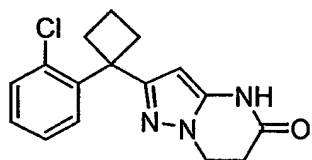
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.47 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.21-

7.19 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.29 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.88 (t, J=7.1Hz, 2H),  
2.80-2.68 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.95-1.80 (m,  
1H).

実施例 1 2 2 または実施例 1 2 3 と同様の方法で、実施例 1 2 4 ~ 1 2 7 の化  
5 合物を合成した。

#### 実施例 1 2 4

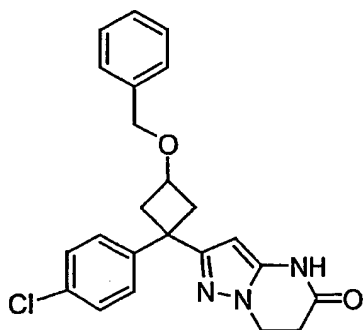
2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリ  
ミジン-5(4H)-オン



10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.46 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.27-  
7.24 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.29 (t, J=7.1Hz, 2H),  
2.88 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.87-2.67 (m, 4H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.98-1.78  
(m, 1H).

#### 実施例 1 2 5

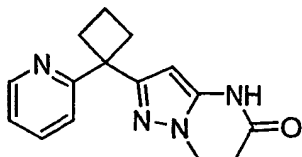
15 2-[3-(ベンジルオキシ)-1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラ  
ゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン



20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.46 (s, 0.18H), 8.45 (s, 0.82H), 7.32-  
7.25 (m, 9H), 5.34 (s, 0.18H), 5.23 (s, 0.82H), 4.44 (s, 0.36H), 4.42 (s,  
1.64H), 4.27-4.24 (m, 2.18H), 4.05-3.97 (m, 0.82H), 3.15-3.08 (m, 0.36H),  
3.01-2.92 (m, 1.64H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1.64H), 2.55-2.48  
(m, 0.36H).

## 実施例 1 2 6

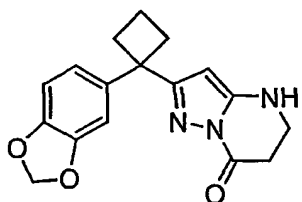
2-[1-(2-ピリジル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン



- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.58-8.56 (m, 1H), 8.12-8.06 (bs, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.30 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.89 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.82-2.75 (m, 4H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H).

## 実施例 1 2 7

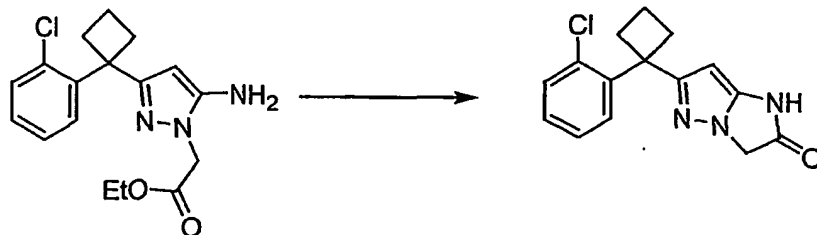
- 10 2-[1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロブチル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.91 (s, 1H), 6.75 (br, 3H), 5.91 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.29 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.89 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H).

## 実施例 1 2 8

6-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-2(3H)-オン



- 20 エチル{5-アミノ-3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-1-

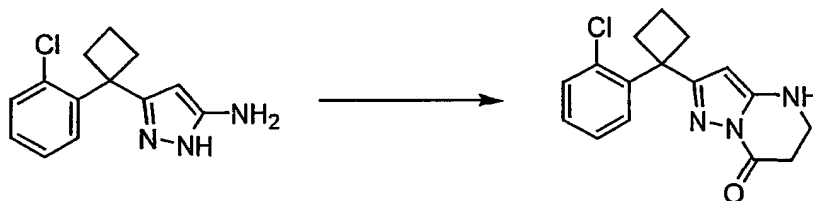


イル}アセテート(800 mg)とナトリウムエトキサイド(325 mg)のエタノール  
(30 ml) 溶液を80℃まで加熱し、15分間攪拌した。反応溶液を25℃まで冷却し、  
飽和食塩水に移し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで  
乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ  
5 ル：クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、目的物(431 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.11 (br, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.28-  
7.23 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.84-2.72  
(m, 4H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H).

#### 実施例 1 2 9

10 2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5,6-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミ  
ジン-7(4H)-オン

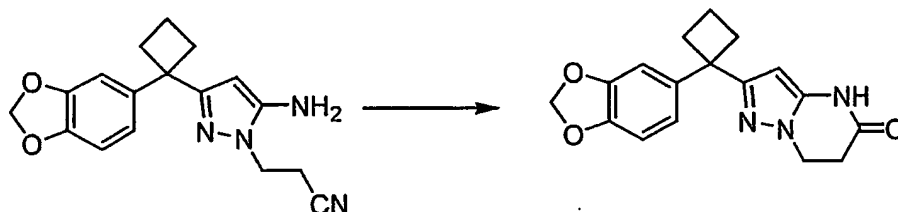


3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン(1.5 g)か  
ら、参考例1と同様な方法で、エチル3-({3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチ  
15 ル]-1H-ピラゾール-5-イル}アミノ)プロパノエート(380 mg)を合成した。続い  
て、エチル3-({3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-イル}  
アミノ)プロパノエート(200 mg)から、実施例122と同様な方法によって、  
表題の化合物(47 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.87 (bs, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.31-  
20 7.22 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.30 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H),  
2.88 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.27-2.18  
(m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H).

#### 実施例 1 3 0

25 2-[1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン

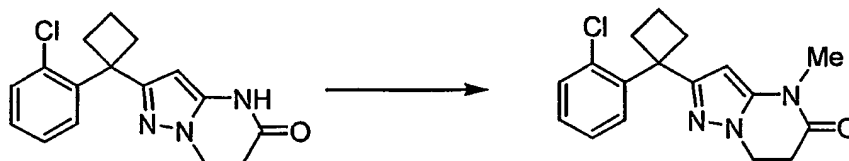


3-((3-[[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ)プロパンニトリル(860 mg)と水酸化カリウム (621 mg) のエチレングリコール (30 ml) 溶液を120℃まで加熱し、5間攪拌した。反応溶液を25℃  
 5 まで冷却し、1N HCl水溶液(250 ml)に移し、酢酸エチル(150 ml)にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：クロロホルム/メタノール=20/1) で精製し、目的物 (818 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.24 (s, 1H), 6.75 (br, 3H), 5.91 (s, 2H),  
 10 5.38 (s, 1H), 4.29 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.89 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H).

### 実施例 131

2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン



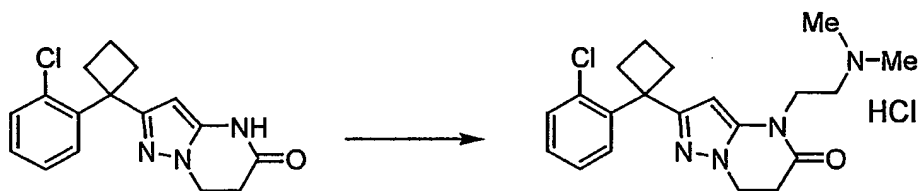
25℃下、水素化ナトリウム (油性60%, 62 mg) を2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン (360 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に加え、30分間攪拌した。25℃下、この反応混合物によう化メチル (111 μl) を加え、1時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (80 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸  
 20 マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：クロロホルム/メタノール=20/1→10/1) で精製し、目的物 (213 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.40-7.38 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H),

7.17- 7.15 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.27 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.18 (s, 3H),  
2.91 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.30-2.19  
(m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H).

### 実施例 1 3 2

- 5 2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6,7-ジ  
ヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5(4H)-オン 塩酸塩

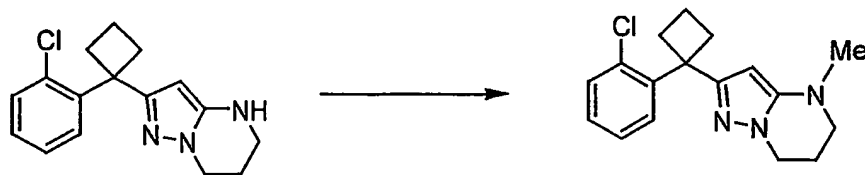


- 2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリ  
ミジン-5(4H)-オン (300 mg)、2-ジメチルアミノエチルクロライド 塩酸塩  
10 (286 mg)、および炭酸カリウム (686 mg) のアセトン (20 ml) 混合物を80℃  
下、8時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を飽和食塩水 (200 ml) に移し、  
酢酸エチル (150 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
ろ過後、減圧濃縮した。残渣を1,4-ジオキサン (15 ml) に溶解させ、4N HCl  
(1,4-ジオキサン溶液、5 ml) を加え、減圧下濃縮した。残渣に、ジエチルエー  
15 テル (30 ml) を加え、生じた固体をろ過し、ジエチルエーテルにて洗浄し、減  
圧下、60℃で乾燥し、目的物 (313 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.41-7.39 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H),  
7.23-7.21 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.21 (t, J=7.1Hz, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H),  
3.27-3.17 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 3H),  
20 2.81 (s, 3H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H).

### 実施例 1 3 3

2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾ  
ロ[1,5-a]ピリミジン

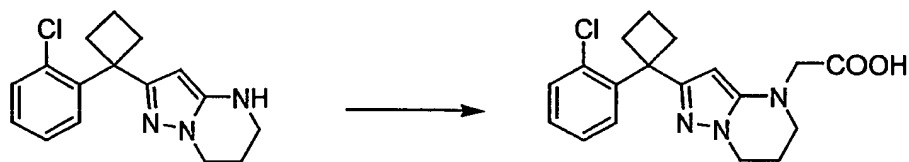


25℃下、水素化ナトリウム（油性60%, 123 mg）を2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン（403 mg）のジメチルホルムアミド（10 ml）溶液に加え、80℃に昇温して1時間攪拌した。この反応混合物にヨウ化メチル（174  $\mu$ l）のジメチルホルムアミド（1 ml）溶液を滴下して3時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、水（30 ml）を加えて、酢酸エチル（80 ml）にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=50/1→4/1）で精製し、目的物（85 mg）を得た。

$^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  : ppm 7.39 (dd,  $J=1.6, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.03 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.03 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 3H), 1.83-1.80 (m, 1H).

#### 実施例 134

[2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-4(5H)-イル]アセティック アシッド



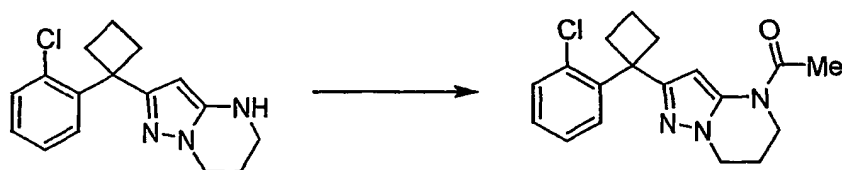
窒素雰囲気下、25℃で炭酸カリウム（1.38 g）およびヨウ化カリウム（1.00 g）を2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン（575 mg）のジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に加え、続いてプロモ酢酸エチル（1.00 g）を滴下した。反応温度を120℃に昇温して7時間攪拌した。反応終了後、水（100 ml）を加えて、酢酸エチル（80 ml）にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=3/1→1/1）で精

製し、エステル (492 mg) を得た。さらに、このエステル体 (473 mg) をエタノール (20 ml) に溶解して氷浴下 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) を滴下した。30 分間攪拌後、室温に昇温して終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去して、ジエチルエーテル (40 ml) および 5% 炭酸カリウム水溶液 (40 ml) を加えた。

- 5 水層を抽出して 1N 塩酸で pH=3 とし、酢酸エチル (80 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣を結晶化 (ジエチルエーテル/ヘキサン=1/1) で精製し、目的物 (202 mg) を淡黄色結晶として得た。
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.40-7.37 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 4H), 2.27-2.05 (m, 3H), 1.81-1.79 (m, 1H).
- 10

#### 実施例 135

4-アセチル-2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a]ピリミジン



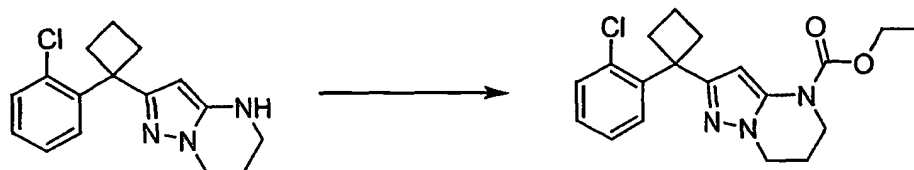
- 15 0°C下、2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a]ピリミジン (403 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液にピリジン (338  $\mu\text{l}$ ) を加えた後、塩化アセチル (199  $\mu\text{l}$ ) を滴下した。30分後、室温に昇温して終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、水 (30 ml) を加えて、酢酸エチル (80 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣を結晶化 (ジエチルエーテル : ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、目的物 (391 mg) を得た。
- 20

- $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.58 (bs, 0.4H), 5.69 (bs, 0.6H), 4.17 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 3H), 1.88-1.84 (m, 1H).
- 25

実施例 135 と同様の方法で、実施例 136 の化合物を合成した。

## 実施例 136

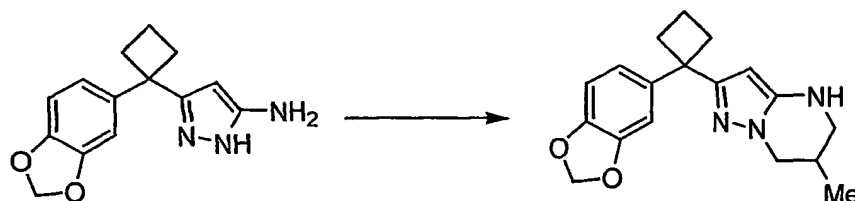
エチル2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-4(5H)-カルボキシレート



5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.39 (dd,  $J=1.0, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.40-5.80 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 4.14 (t,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 2H), 3.81 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.30 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

## 10 実施例 137

2-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



15 3-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (1.00 g)、トリエチルアミン (1.62 ml) および1,3-ジブromo-2-メチルプロパン (1.15 g) の1,4-ジオキサン (20 ml) 溶液を100℃で、24時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、飽和食塩水 (200 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：クロロホルム/メタノール=

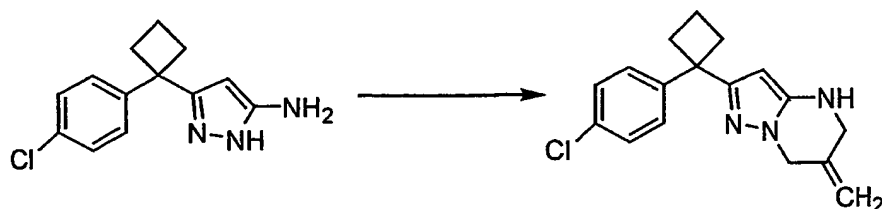
20 100/1) で精製することによって、目的物 (43 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 6.80-6.69 (m, 3H), 5.95 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.58-2.49 (m, 2H),

2.38-2.25 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.7Hz, 3H).

### 実施例 138

2-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-6-メチレン-4,5,6,7-テトラヒドロピラ  
ゾロ[1,5-a]ピリミジン



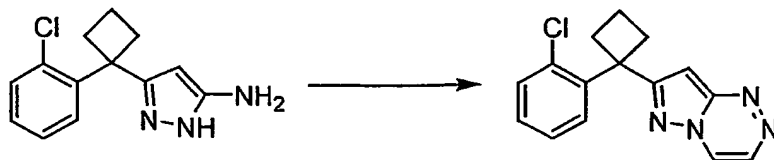
5

3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (1.00 g),  
3-プロモ-2-(プロモメチル)-1-プロペン (1.12 g)、およびトリエチルアミン  
(2.82 ml) の1,4-ジオキサン (30 ml) 溶液を100℃で、5時間攪拌した。反応溶  
液を25℃に冷却後、飽和食塩水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチル (150 ml) にて抽  
10 出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣  
をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：クロロホルム/メタノール= 30/1)  
で精製することによって、目的物 (378 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 7.24-7.22 (m, 4H), 5.20-5.18 (m, 2H),  
5.07 (s, 1H), 4.70-4.69 (m, 2H), 3.76-3.75 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H),  
15 2.58-2.48 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H).

### 実施例 139

7-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン



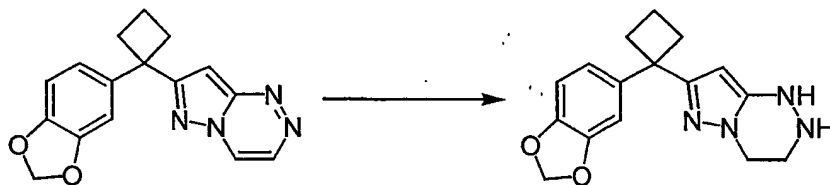
3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (1.04 g)  
20 のアセトン (5 ml)、水 (4 ml)、および塩酸 (2.1 ml) の溶液を0℃に冷却し  
て、亜硝酸ナトリウム (319 mg) の水溶液 (120 μl) をゆっくり滴下して1時間攪  
拌した。次に反応溶液に氷冷したジクロロメタン (30 ml) および飽和炭酸水素  
ナトリウム水溶液 (20 ml) を0℃下、ゆっくり加えて、さらに (トリフェニルホ  
スフォラニリデン) アセトアルデヒド (1.4 g) のジクロロメタン溶液 (5 ml) を

ゆっくりと滴下した。0℃で5時間、その後徐々に25℃に昇温して終夜撹拌した。  
 反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH=8に調製し、クロロホルム  
 ム (50 ml) で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグ  
 ネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲ  
 5 ル：トルエン/酢酸エチル= 5/1) で精製し、目的物 (461 mg) を淡黄色液体と  
 して得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.70 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.46 (dd, J=0.9,  
 4.9Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.37-7.16 (m, 3H), 7.00 (d, J=0.9Hz, 1H),  
 2.97-2.88 (m, 4H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 1H).

#### 10 実施例 140

2-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピ  
 ラゾロ [5,1-c] [1,2,4] トリアジン



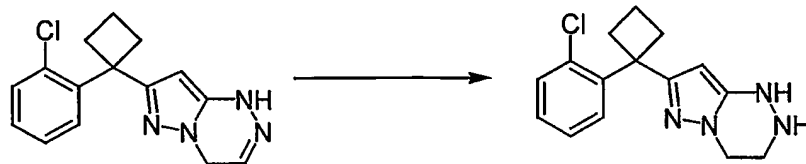
25℃下、2-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-ピラゾロ  
 15 [5,1-c] [1,2,4] トリアジン (242 mg) の酢酸 (10 ml) 溶液に、シアン化水素化  
 ホウ素ナトリウム (516 mg) を加えて6時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を  
 減圧濃縮し、続いて残渣に2N塩酸 (15 ml) を加えて80℃で30分間撹拌した。反  
 応溶液を減圧濃縮後、5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて、pH=10に調製し、酢酸  
 エチル (40 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグ  
 20 ネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲ  
 ル：クロロホルム/メタノール= 30/1) で精製し、目的物 (113 mg) を淡橙色結  
 晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 6.78-6.72 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 5.21 (bs,  
 1H), 5.20 (s, 1H), 4.06 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.26 (t,  
 25 J=5.5Hz, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H),  
 1.89-1.86 (m, 1H).



## 実施例 1 4 1

7-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン



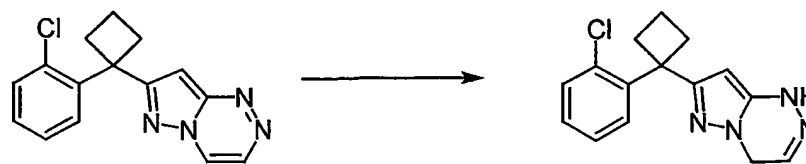
- 5 25℃下、7-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1, 4-ジヒドロピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン (223 mg) の酢酸 (10 ml) 溶液に、シアン化水素化ホウ素ナトリウム (488 mg) を加えて6時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、続いて残渣に2N塩酸 (15 ml) を加えて80℃で30分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて、pH=10に調製し、酢酸エチル
- 10 (40 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: クロロホルム/メタノール=30/1) で精製し、目的物 (162 mg) を淡橙色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.38 (dd, J=1.6, 7.7Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.06 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.26 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H).
- 15

## 実施例 1 4 2

2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4, 7-ジヒドロピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン

20



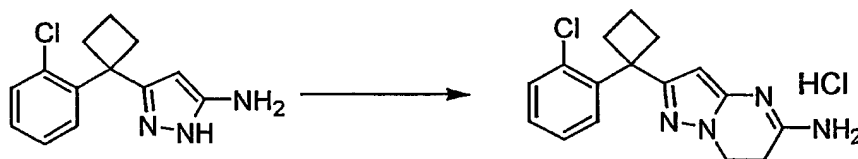
- 25℃下、2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ [5, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン (454 mg) のメタノール (10 ml) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (302 mg) を加え、80℃に昇温し、6時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水 (30 ml) を加えて酢酸エ
- 25

チル (50 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を結晶化 (ジエチルエーテル/ヘキサン=1/1) で精製し、目的物 (343 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.26 (bs, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.14-7.13 (m, 1H), 6.76 (t, J=2.4Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.72 (d, J=2.4Hz, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H).

#### 実施例 1 4 3

2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-5-アミン 塩酸塩



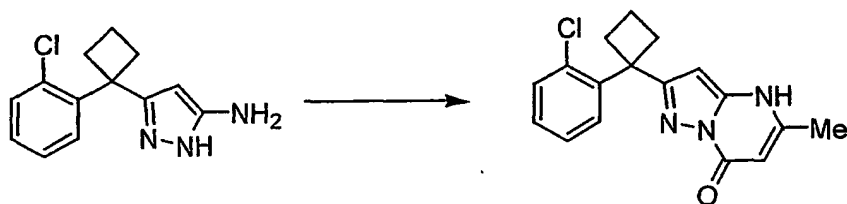
100℃下、3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (1.10 g) およびアクリロニトリル (1.46 ml) のエタノール (50 ml) 溶液を12時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、飽和食塩水 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチル (150 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: クロロホルム/メタノール= 10/1) で精製し、生成物 (800 mg) を薄オレンジ色オイルとして得た。この生成物を1,4-ジオキサン (20 ml) に溶かした。この溶液に対し、25℃下、4N HCl (1,4-ジオキサン溶液、2 ml) を加え、減圧下、濃縮し、生じた白色固体をヘキサンにて洗浄後、減圧下、加熱乾燥することによって、目的物 (411 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 7.55-7.50 (m, 1H), 7.45-7.28 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.85-2.63 (m, 4H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H).

#### 実施例 1 4 4

2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-メチルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン

197



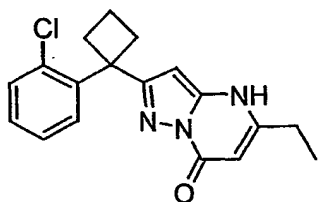
100℃下、3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン  
(3.96 g) および3-オキソブタン酸エチル (3.12 g) の酢酸 (30 ml) 溶液を 3  
時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却し減圧濃縮した。残渣を5%炭酸カリウム  
5 水溶液及びジエチルエーテルで洗浄して析出した固体を濾取して減圧乾燥した後、  
目的物 (4.49 g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 7.48 (dd, J=7.7, 16.0Hz, 1H), 7.37-7.31  
(m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.50(s, 1H), 2.85-2.80 (m, 2H),  
2.71-2.63 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 1H).

10 実施例 1 4 4 と同様の方法で、実施例 1 4 5 ~ 1 5 0 の化合物を合成した。

#### 実施例 1 4 5

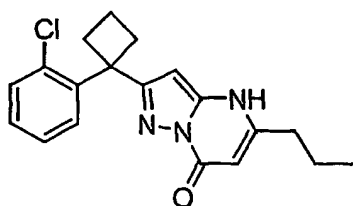
2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-  
7(4H)-オン



15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 7.49 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 3H),  
5.73 (s, 1H), 5.54(s, 1H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.56-  
2.49 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.0Hz,  
3H).

#### 実施例 1 4 6

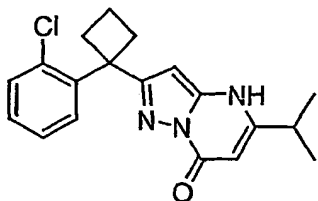
20 2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-プロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-  
7(4H)-オン



- $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 7.48 (dd,  $J=1.5, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.35 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 0.87 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H).

#### 実施例 1 4 7

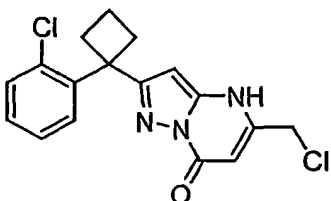
2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン



- $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 7.47 (d,  $J=1.6, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.15 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H).

#### 実施例 1 4 8

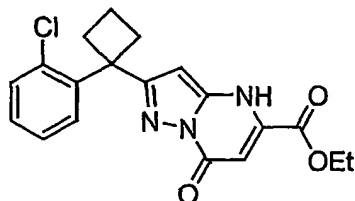
- 5-(クロロメチル)-2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン



- $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 7.51-7.50 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H).

## 実施例 1 4 9

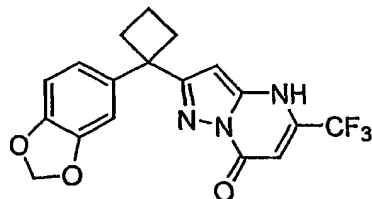
エチル2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-7-オキソ-4,7-ジヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート



- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 7.50 (dd,  $J=1.5, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.23–7.21 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.21 (dd,  $J=7.1, 14.2\text{Hz}$ , 2H), 2.90–2.86 (m, 2H), 2.69–2.61 (m, 2H), 2.20–2.13 (m, 1H), 1.81–1.76 (m, 1H), 1.29 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

## 実施例 1 5 0

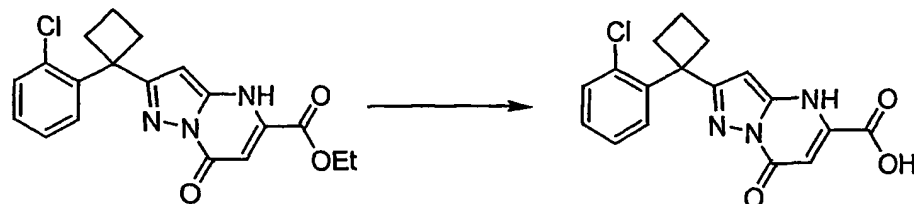
- 10 2-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)  
ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン



- $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 6.88–6.75 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.95 (s, 3H), 2.83–2.79 (m, 2H), 2.59–2.54 (m, 2H), 1.95–1.83 (m, 2H).

## 15 実施例 1 5 1

2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-7-オキソ-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]  
ピリミジン-5-カルボキシリック アシッド



- 20 エチル 2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-7-オキソ-4,7-ジヒドロピラ  
ゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート (419 mg) のエタノール (10 ml)

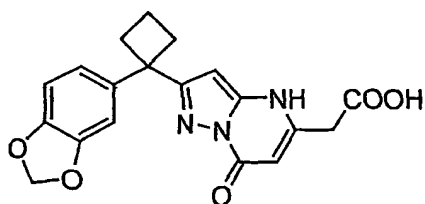
およびテトラヒドロフラン (10 ml) の溶液に0℃で、1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.69 ml) を加えて1時間攪拌した。その後室温に昇温して終夜攪拌した。反応終了後、1N塩酸を加えてpH=3.0とし、酢酸エチル (30 ml) で3回抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、目的物 (289 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 12.53 (bs, 1H), 7.51 (dd, J=1.4, 7.7Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H).

実施例 1 5 1 と同様の方法で、実施例 1 5 2 の化合物を合成した。

#### 10 実施例 1 5 2

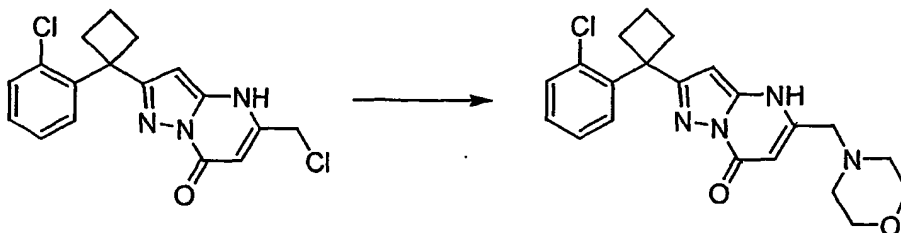
{2-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-7-オキソ-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}アセティック アシッド



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 12.87 (bs, 1H), 12.20 (bs, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.75-6.70 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H).

#### 実施例 1 5 3

20 2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-(4-モルホリニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン



5-(クロロメチル)-2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピ

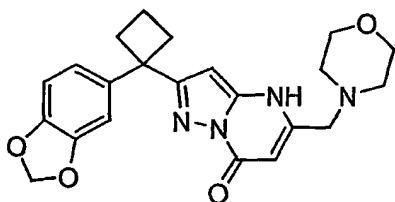
- リミジン-7(4H)-オン (348 mg)、モルホリン (410  $\mu$ l) をメタノール (10 ml) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の反応溶液を75°Cで、5時間攪拌した。反応終了後、25°Cに冷却して減圧濃縮した。さらに残渣にトルエン (10 ml) を加えて減圧濃縮することを4回繰り返して白色固体が析出した。固体を (ジエチルエーテル/水=1/1) で精製し、目的物 (385 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.40 (dd,  $J=1.6, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.69 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 4H), 3.43 (s, 1H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.52 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 4H), 2.30-2.27 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H).

- 実施例 1 5 3 と同様の方法で、実施例 1 5 4 ~ 1 5 7 の化合物を合成した。

#### 実施例 1 5 4

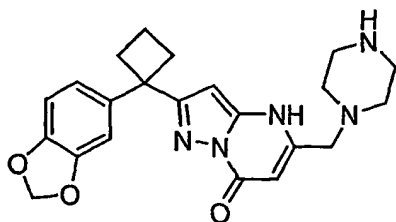
2-[1-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロブチル]-5-(4-モルホリニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン



- $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 6.84-6.82 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.60 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 4H), 3.41 (s, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 4H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H).

#### 実施例 1 5 5

- 2-[1-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロブチル]-5-(1-ピペラジニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン

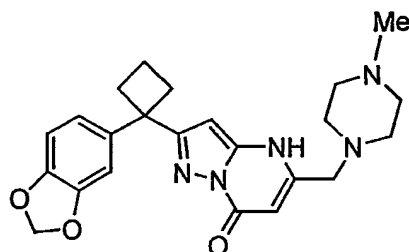


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 6.87-6.81 (m, 2H), 6.73 (dd,  $J=1.7$ ,

8.0Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.17 (s, 2H),  
2.80-2.74 (m, 6H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 4H), 1.96-1.93 (m,  
1H), 1.91-1.82 (m, 1H).

#### 実施例 1 5 6

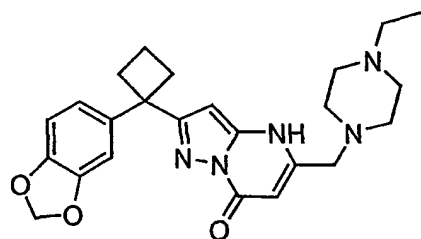
- 5 2-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-5-[(4-メチル-1-ピペラ  
ジニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン



- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 6.84-6.82 (m, 2H), 6.74 (dd, J=1.5,  
8.1Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.40 (s, 2H),  
10 2.79-2.74 (m, 2H), 2.58-2.43 (m, 10H), 2.18 (s, 3H), 1.97-1.92 (m, 1H) ,  
1.86-1.83 (m, 1H).

#### 実施例 1 5 7

- 2-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-5-[(4-エチル-1-ピペラ  
ジニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン



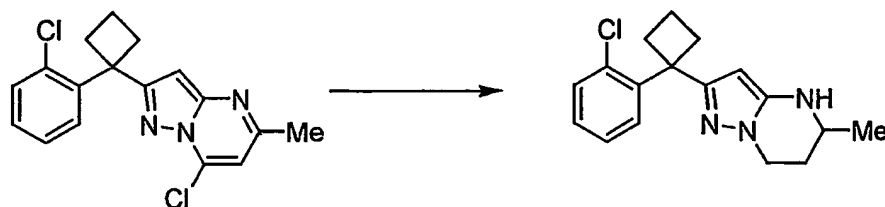
- 15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 6.82-6.80 (m, 2H), 6.74 (dd, J=1.6,  
8.0Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.33 (s, 2H),  
2.79-2.75 (m, 2H), 2.58-2.26 (m, 12H), 1.99-1.85 (m, 2H), 0.97 (t,  
J=7.1Hz, 3H).

#### 20 実施例 1 5 8

- 2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラン



ロ[1,5-a]ピリミジン

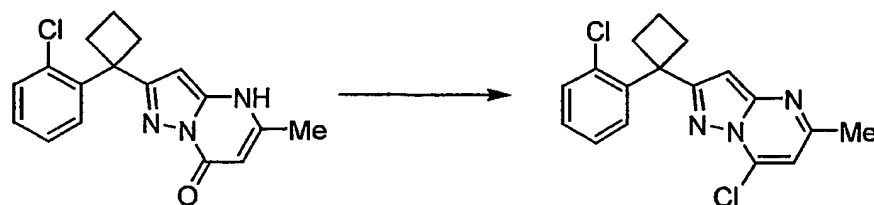


7-クロロ-2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-メチルピラゾロ[1,5-a]  
 ピリミジン (286 mg) および10%パラジウム-炭素 (280 mg) の酢酸 (30 ml) 溶  
 5 液を室温で水素気流下、2時間攪拌した。反応終了後、パラジウム触媒を濾過で  
 除き、反応溶液を減圧濃縮した。残渣を結晶化 (ジエチルエーテル/ヘキサン=

1/1) で精製し、目的物 (199 mg) を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.37 (dd, J=1.6, 7.7Hz, 1H), 7.26-7.22 (m,  
 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 4.05-4.01 (m,  
 10 1H), 3.70 (bs, 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.69-2.65 (m,  
 2H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.21 (d,  
 J=6.2Hz, 3H).

#### 実施例 159

7-クロロ-2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピ  
 15 リミジン



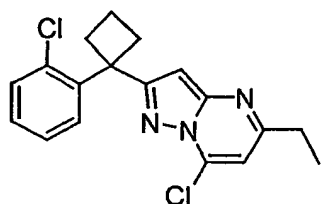
2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン  
 -7(4H)-オン (628 mg)、オキシ塩化りん (550 μl)、およびN,N-ジメチルアニ  
 リン (50 μl) の混合物を100℃で、40分間攪拌した。室温に冷却後、残渣に5%  
 炭酸カリウム水溶液 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層  
 20 を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。  
 残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:トルエン) で精製し、目的物  
 (300 mg) を淡黄色液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.47 (dd,  $J=1.4, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.38-2.36 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H).

実施例 159 と同様の方法で、実施例 160～162 の化合物を合成した。

5 実施例 160

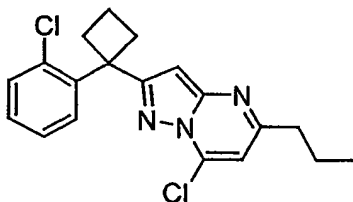
7-クロロ-2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



10  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.49-7.46 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 4H), 2.39-2.36 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.31 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H).

実施例 161

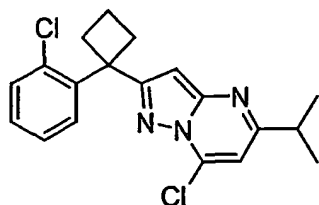
7-クロロ-2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-プロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.47-7.46 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.76 (dd,  $J=7.5, 15.0\text{Hz}$ , 2H), 0.98 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H).

20 実施例 162

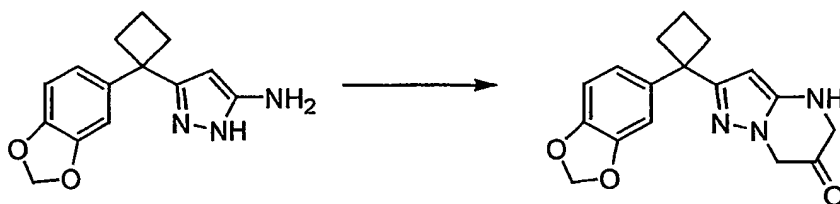
7-クロロ-2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-5-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.48-7.46 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H),  
7.17-7.16 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.03-2.97 (m, 3H), 2.87-  
2.81 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.29 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H).

### 5 実施例 163

2-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-4,5-ジヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン-6(7H)-オン

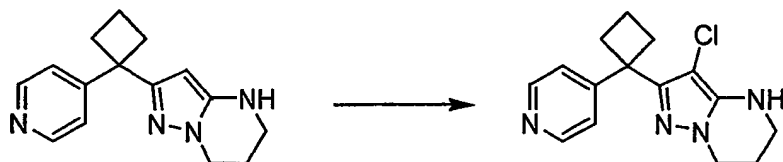


3-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミ  
ン (190 mg) , 1,3-ジクロロ-2-プロパノン (141 mg) 、およびトリエチルアミ  
ン (514  $\mu\text{l}$ ) の1,4-ジオキサン (10 ml) 溶液を80°Cで、30分間攪拌した。反応  
溶液を25°Cに冷却後、飽和食塩水 (150 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) にて  
抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残  
渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：クロロホルム/メタノール=  
30/1) で精製することによって、目的物 (39 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.77-6.72 (m, 3H), 5.99-5.87 (m, 2H),  
5.93 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.38-4.34 (m, 2H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.60-  
2.55 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H).

### 実施例 164

3-クロロ-2-(1-ピリジン-4-イルシクロブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン

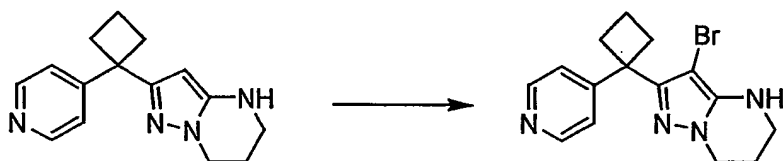


氷冷下、2-(1-ピリジン-4-イルシクロブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン (442 mg) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液にN-クロ  
ロスクシンイミド (255 mg) を加え、終夜攪拌して徐々に室温に昇温した。反応  
5 終了後、水 (50 ml) 及び5%炭酸ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えて、酢酸エチ  
ル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減  
圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：クロロホルム/メ  
タノール=100/1→50/1) で精製し、目的物 (404 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.49 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.29 (d, J=5.7Hz,  
10 2H), 4.08 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.34-3.32 (m, 2H), 2.94-2.88  
(m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H).

#### 実施例 165

3-ブromo-2-(1-ピリジン-4-イルシクロブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン

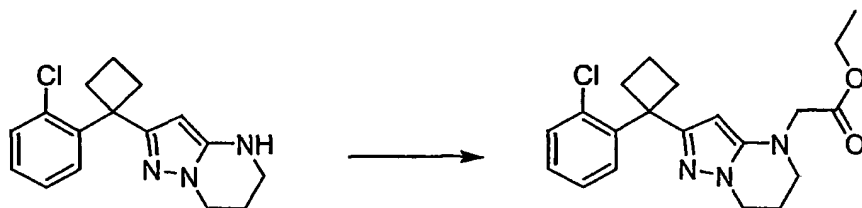


氷冷下、2-(1-ピリジン-4-イルシクロブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ  
[1,5-a]ピリミジン (466 mg) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液にN-ブロ  
モスクシンイミド (342 mg) を加え、終夜攪拌して徐々に室温に昇温した。反応  
15 終了後、水 (50 ml) 及び5%炭酸ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えて、酢酸エチ  
ル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減  
20 圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：クロロホルム/メ  
タノール=100/1→50/1) で精製し、目的物 (392 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.50-8.49 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 2H),  
4.11 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.95-2.90 (m,  
25 2H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H).

## 実施例 166

エチル[2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-4(5H)-イル]アセテート

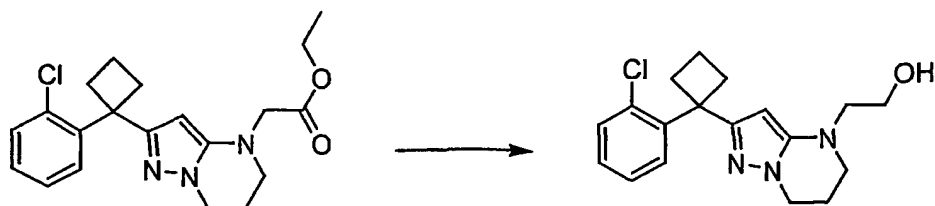


- 5 窒素雰囲気下、室温で炭酸カリウム (7.11 g) およびヨウ化カリウム (3.41 g) を2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (2.96 g) のジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に加え、続いてプロモ酢酸エチル (3.44 g) を滴下した。反応温度を120℃に昇温して6時間攪拌した。反応終了後、水 (150 ml) を加えて、酢酸エチル (150 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣を
- 10 カラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=3/1→1/1) で精製し、目的物 (2.07 g) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.38-7.36 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 4.06 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.28 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 3H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.20 (t, J=7.1Hz, 3H).
- 15

## 実施例 167

2-[2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-4(5H)-イル]エタノール



20

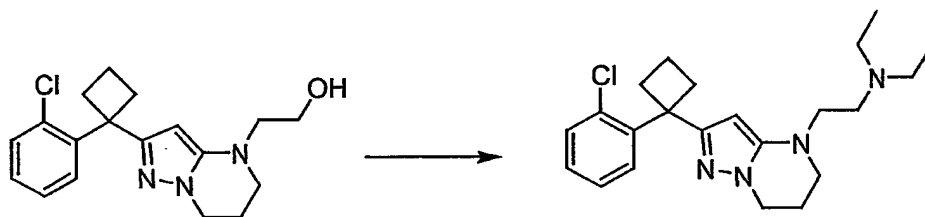
エチル[2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-4(5H)-イル]アセテート (380 mg) のエタノール (10 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (192 mg) を加えて反応温度を60℃に昇温して6時間攪

拌した。反応終了後、室温に冷却して減圧濃縮し、水 (50 ml) を加えて、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: クロロホルム/メタノール=100/1→50/1) で精製し、目的物 (202 mg) を得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.39-7.37 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.05 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.73 (dd,  $J=5.4, 10.8\text{Hz}$ , 2H), 3.22-3.16 (m, 4H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 3H), 1.86-1.80 (m, 2H).

#### 実施例 168

- 10 N-{2-[2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-4(5H)-イル]エチル}-N,N-ジエチルアミン



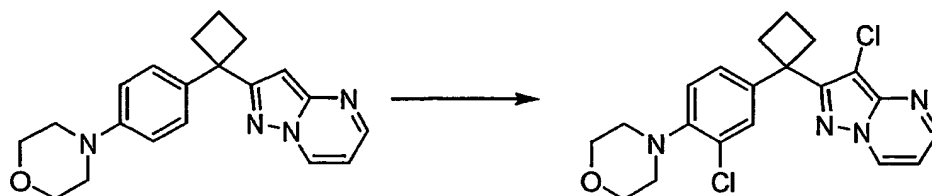
- 2-[2-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-4(5H)-イル]エタノール (400 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に塩化メ  
 15 タンスルホン (345 mg) を室温で滴下して3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、トルエン (10 ml) を加え減圧濃縮する操作を2回繰り返した。飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルム (100 ml) にて抽出して、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。続いて粗生成物のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液にジエチルアミン (1.25 ml)、炭酸カリウ  
 20 ム (1.66 g)、ヨウ化カリウム (0.80 g) をそれぞれ加えて反応温度を100℃に昇温して15時間攪拌した。反応終了後、水 (100 ml) を加えて、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: クロロホルム/メタノール=100/1→20/1) で精製し、目的物 (311 mg) を得た。

- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.39-7.36 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.02 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.17-3.11 (m,

4H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 6H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.1Hz, 6H).

# 実施例 169

3-クロロ-2-[1-(3-クロロ-4-モルフォリン-4-イルフェニル)シクロブチル]ピラ  
5      ゾロ[1,5-a]ピリミジン



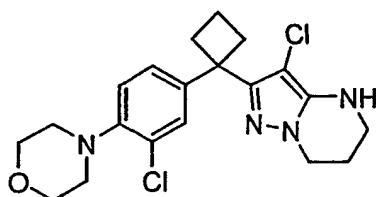
2-[1-(4-モルフォリン-4-イルフェニル)シクロブチル]ピラ  
ミジン (4.4 g) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、室温にて、N-クロ  
10      スキンイミド (3.55 g) を加え終夜攪拌した。飽和食塩水に反応溶液を注ぎ、  
酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧  
濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：酢酸エチル/ヘキサ  
ン=1/3) で精製し、目的物 (2.76 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.60 (dd, J= 1.7, 7.0Hz, 1H), 8.46 (dd,  
J= 1.7, 4.0Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.30 (dd, J=2.0, 8.3Hz, 1H),  
15      6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.80 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 3.83 (t, J=4.6Hz,  
4H), 3.12-3.05 (m, 2H), 3.01 (t, J=4.6Hz, 4H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.03-  
1.99 (m, 2H).

実施例 1 と同様の方法で実施例 170、171 および 173 の化合物を合成し  
た。

# 実施例 170

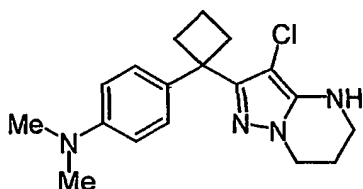
3-クロロ-2-[1-(3-クロロ-4-モルフォリン-4-イルフェニル)シクロブチル]-  
4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.39 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (dd,  $J=2.2$ , 8.3Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 5H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.12 (t,  $J=4.9\text{Hz}$ , 4H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.15-1.63 (m, 4H).

5 実施例 1 7 1

N-{4-[1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-yl)シクロブチル]フェニル}-N,N-ジメチルアミン

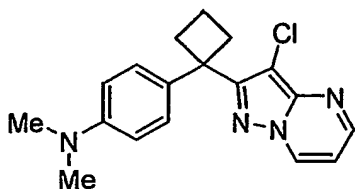


10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.31-7.28 (m, 2H), 6.71-6.67 (m, 2H), 4.05 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.86-3.82 (bs, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 8H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H).

下記実施例 1 7 8 と同様の方法で実施例 1 7 2 および 1 7 4 の化合物を合成した。

実施例 1 7 2

15 N-{4-[1-(3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)シクロブチル]フェニル}-N,N-ジメチルアミン



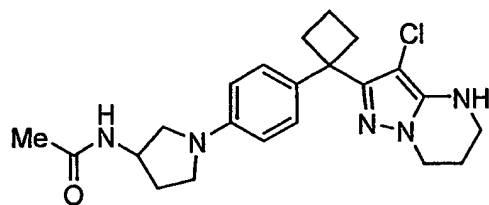
20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.58 (dd,  $J=1.6$ , 4.0Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J=4.0$ , 7.0Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 6.75 (dd,  $J=4.0$ , 7.0Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H).

実施例 1 7 3

N-(1-{4-[1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イ



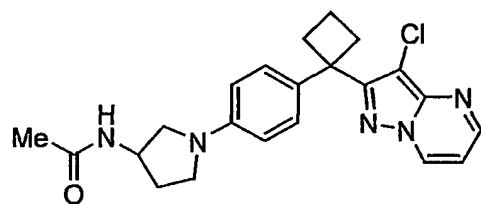
ル)シクロブチル]フェニル}ピロリジン-3-イル)アセトアミド



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.31 (d, J=6.7Hz, 2H), 6.55 (d, J=6.7Hz, 2H), 5.62-5.60 (m, 1H), 4.60-4.59 (m, 1H), 4.06 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 3H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.31-2.10 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 6H).

#### 実施例 174

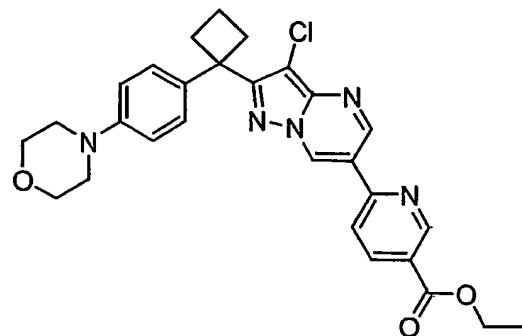
N-(1-{4-[1-(3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)シクロブチル]フェニル}ピロリジン-3-イル)アセトアミド



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.58 (dd, J=1.7, 7.0Hz, 1H), 8.44 (dd, J=1.7, 4.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.75 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.76-5.72 (bs, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 3.51-3.04 (m, 6H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H).

#### 実施例 175

エチル 6-{3-クロロ-2-[1-(4-モルフォリン-4-イルフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル}ニコチネート

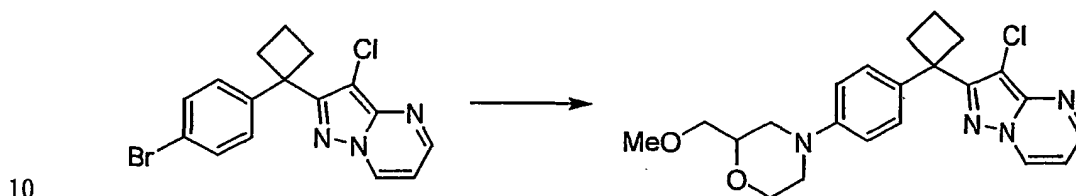


実施例 6 3 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 9.39 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 9.29–9.28 (m, 1H),  
 9.12 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (dd,  $J=2.1, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (dd,  $J=0.6,$   
 8.3Hz, 1H), 7.38 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 4.44 (t,  
 5  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.84–3.48 (m, 4H), 3.14–3.07 (m, 6H), 2.82–2.75 (m, 2H),  
 2.06–2.00 (m, 2H), 1.44 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

#### 実施例 1 7 6

3-クロロ-2-(1-{4-[2-(メトキシメチル)モルフォリン-4-イル]フェニル}シクロ  
 プチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

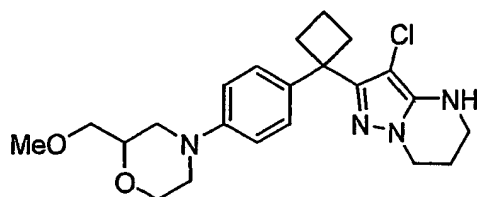


2-[1-(4-ブロモフェニル)シクロプチル]-3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン  
 (368 mg)、2-(メトキシメチル)モルフォリン塩酸塩 (200 mg)、ナトリウム t  
 -ブトキシド (268 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - (クロロホルム)  
 -パラジウム (41 mg)、2-(ジ-t-プチルホスフィノ) ビフェニル (28 mg) の  
 15 トルエン (6 ml) 溶液を100℃にて10時間攪拌した。反応溶液を冷却、酢酸エチ  
 ルにて希釈、セライトろ過後、減圧濃縮し目的物の混合物 (402 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.59–8.57 (m, 1H), 8.45–8.44 (m, 1H),  
 7.36–7.34 (m, 2H), 6.87–6.76 (m, 3H), 3.85–3.73 (m, 2H), 3.49–3.44 (m,  
 3H), 3.38–3.36 (m, 5H), 3.17–3.02 (m, 2H), 2.86–2.35 (m, 4H), 2.04–1.62  
 20 (m, 2H).

#### 実施例 1 7 7

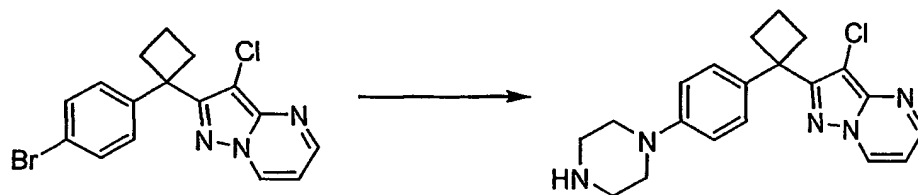
3-クロロ-2-(1-{4-[2-(メトキシメチル)モルフォリン-4-イル]フェニル}シクロ  
 プチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



3-クロロ-2-(1-{4-[2-(メトキシメチル)モルフォリン-4-イル]フェニル}シクロ  
 ロブチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (402 mg)、水素化ホウ素ナトリウム  
 (114 mg) のエタノール (10 ml) 溶液を、90℃にて6時間加熱還流した。反応溶  
 5 液を冷却後、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナ  
 トリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー  
 (シリカゲル：酢酸エチル/ヘキサン=4/1) で精製し、目的物 (220 mg) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.32 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.7Hz,  
 2H), 4.06-4.03 (m, 3H), 3.87-3.77 (m, 3H), 3.49-3.44 (m, 3H), 3.40 (s,  
 10 3H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 3H), 2.61-2.56 (m, 3H), 2.13-1.93  
 (m, 4H).

#### 実施例 178

3-クロロ-2-[1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]  
 ピリミジン



15

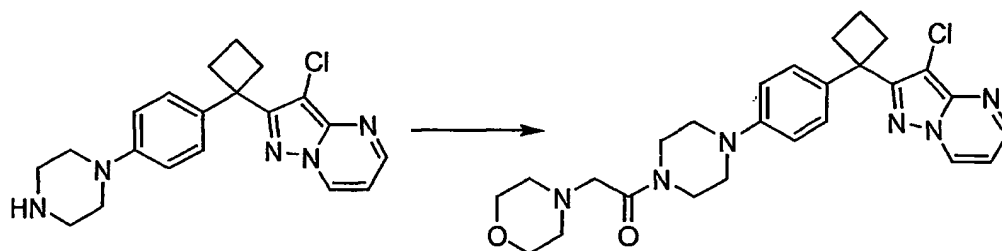
2-[1-(4-ブロモフェニル)シクロブチル]-3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン  
 (3.0 g)、t-ブチル 1-ピペラジincarボキシレート (1.85 g)、ナトリウ  
 ム t-ブトキシド (1.11 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - (クロロホル  
 ム) - パラジウム (256 mg)、2- (ジ-t-ブチルホスフィノ) ビフェニル (123  
 20 mg) のトルエン (41 ml) 溶液を100℃にて20時間攪拌した。反応溶液を冷却、酢  
 酸エチルにて希釈、セライトろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラ  
 フィー (シリカゲル：酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製、減圧濃縮した。ここ  
 にジクロロメタン (20 ml) を加え溶解し、0℃に冷却後、トリフルオロ酢酸 (5

ml)を加えた。室温に昇温し3時間攪拌後、1N水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、クロロホルムにより抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、目的物 (2.50 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.57 (dd, J=1.6, 7.0Hz, 1H), 8.43 (dd, J=1.6, 4.0Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.69 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 4H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H).

#### 実施例 179

3-クロロ-2-(1-{4-[4-(モルホリン-4-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}シクロブチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン



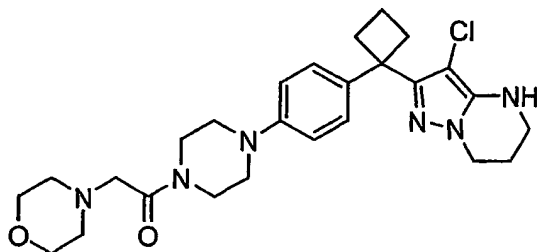
3-クロロ-2-[1-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)シクロブチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (150mg)、トリエチルアミン (136 μl) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、0℃にてクロロアセチルクロリド (39 μl) を加え同温にて1時間攪拌した。さらに、炭酸カリウム (141mg)、モルホリン (80 μl) を加えた後に、40℃で3時間攪拌した。飽和食塩水に反応溶液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、目的物 (100 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.59 (dd, J=1.0, 7.0Hz, 1H), 8.45 (dd, J=1.7, 4.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.78 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 8H), 3.20 (s, 2H), 3.16-3.05 (m, 6H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.09-1.96 (m, 2H).

#### 実施例 180

3-クロロ-2-(1-{4-[4-(モルホリン-4-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]フェ

ニル)シクロブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

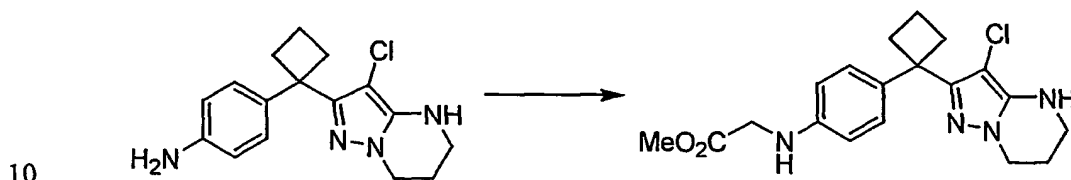


実施例 1 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 9H), 3.32-3.20 (m, 4H), 3.14-3.02 (m, 6H), 2.83-2.50 (m, 6H), 2.12-1.96 (m, 4H).

#### 実施例 181

メチルN-{4-[1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)シクロブチル]フェニル}グリシネート



10

4-[1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)シクロブチル]アニリン (1.0 g)、プロモ酢酸メチル (376 μl)、炭酸カリウム (1.83 g) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液を、25℃にて8時間攪拌した。飽和食塩水に反応溶液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、目的物 (880 mg) を得た。

15

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.25-7.22 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.85-3.82 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.29 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 2H).

20

#### 実施例 182

3-{4-[1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)シクロブチル]フェニル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン



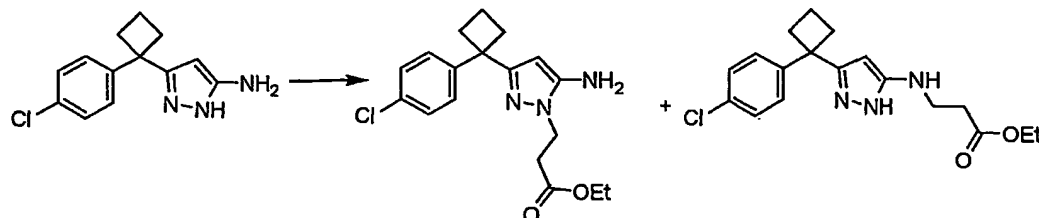
4-[1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)シクロブチル]アニリン (1.0 g)、トリエチルアミン (294  $\mu$ l) のジクロロメタン (6 ml) 溶液に、0°Cにてクロロギ酸2-クロロエチルエステル (82  $\mu$ l) を加え、同温にて1.5時間攪拌した。そこに、メタノール (6 ml) を加え25°Cにて0.5時間攪拌した後に、ナトリウムメトキシド (228mg) を加え、12時間攪拌した。飽和食塩水に反応溶液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、目的物 (145 mg) を得た

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.45-7.40 (m, 4H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 4H), 3.86 (s, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 2H).

#### 参考例 1

エチル 3-{5-アミノ-3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパノエートおよび

エチル 3-({3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-イル}アミノ)プロパノエート



3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (3.29 g) とアクリル酸エチル (11.36 g) の水 (10 ml) /ピリジン (40 ml) 溶液を100°C

まで加熱し、3時間攪拌した。反応溶液を25℃まで冷却し、飽和食塩水に移し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル＝2/1）で精製し、エチル 3-{5-アミノ-3-[1-(4-クロロフェニル)シクロ

5      プチル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパノエート (2.93 g) およびエチル 3-({3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプチル]-1H-ピラゾール-5-イル}アミノ)プロパノエート (320 mg) をそれぞれ得た。

エチル 3-{5-アミノ-3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプチル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパノエート：

10       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.24-7.20 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 4.16 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 4.11 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.95 (s, 2H), 2.85 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 1H), 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).

エチル3-({3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプチル]-1H-ピラゾール-5-イル}アミノ)プロパノエート：

15

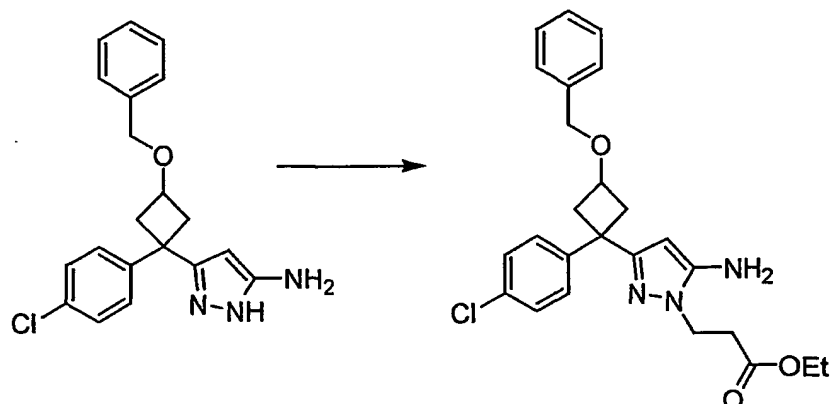
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.28-7.23 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.27 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.11 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.87 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).

20      参考例1と同様の方法で、参考例2～5の化合物を合成した。

#### 参考例2

エチル 3-{5-アミノ-3-[3-(ベンジルオキシ)-1-(4-クロロフェニル)シクロプチル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパノエート

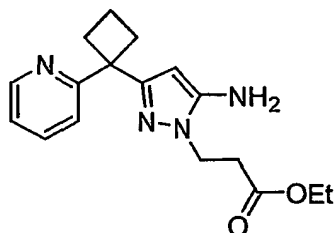
218



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.33-7.24(m, 9H), 5.12(s, 0.18H), 4.97 (s, 0.82H), 4.43(s, 0.36H), 4.41(s, 1.64H), 4.25-4.18(m, 0.18H), 4.16-4.07(m, 4H), 4.05-3.93(m, 0.82H), 3.94(s, 2H), 3.10-3.03(m, 0.36H), 2.95-2.87 (m, 1.64H), 2.86-2.70 (m, 3.64H), 2.48-2.40(m, 0.36H), 1.25-0.92 (m, 3H).

## 参考例 3

エチル 3-[5-アミノ-3-[1-(2-ピリジニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-1-イル] プロパノエート

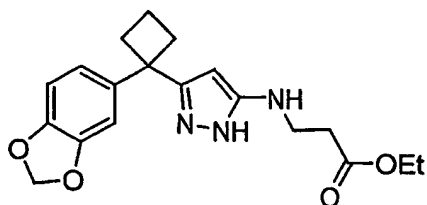


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.57-8.55 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.19- 7.17 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.18 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 4.10 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.01-3.94 (bs, 2H), 2.86 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 2.79-2.73 (m, 4H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).

## 15 参考例 4

エチル N-[3-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-イル] アミノプロパノエート

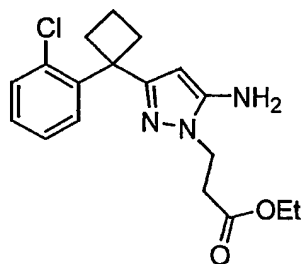




- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.46 (s, 1H), 6.77-6.73 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.29 (t, J=7.1Hz, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 2.88 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.62-2.47 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.97- 1.80 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 3H).

## 参考例 5

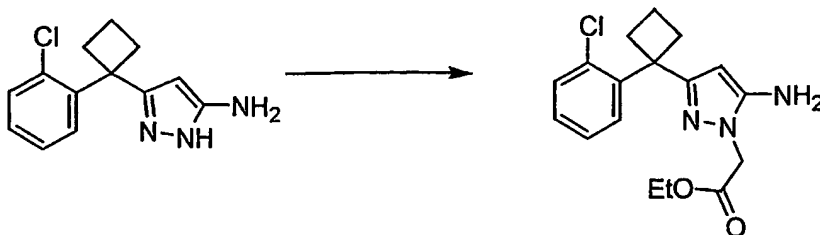
エチル 3-{5-アミノ-3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパノエート



- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.36-7.10 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.17 (t, J=5.8Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.84 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.83-2.55 (m, 4H), 2.31-2.13 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.1Hz, 3H).

## 参考例 6

- エチル {5-アミノ-3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-1-イル}アセテート



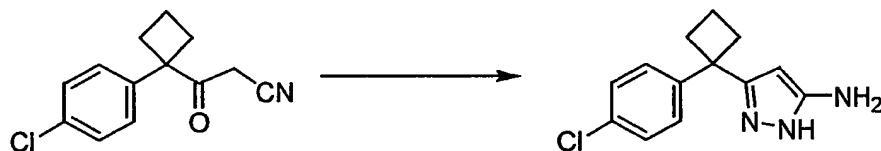
5℃下、水素化ナトリウム（油性60%, 272 mg）を3-[1-(2-クロロフェニル)シ

クロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (1.3 g) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に加え、30分間攪拌した。5℃下、この反応混合物にエチルクロロアセテート (771 μg) を加え、2時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水 (300 ml) を加え、酢酸エチル (150 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: クロロホルム/メタノール=40/1) で精製し、目的物 (800 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.37-7.35 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.49 (bs, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H).

#### 参考例 7

3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



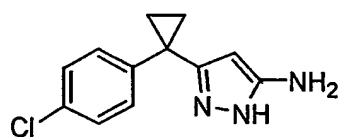
3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル (4.20 g) とヒドラジン 1 水和物 (1.74 ml) のエタノール (80 ml) 溶液を 80℃ 下、4 時間攪拌した。反応混合物を 25℃ に冷却後、飽和食塩水 (500 ml) に移し、酢酸エチル (200 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。これによって目的物 (4.78 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.31-7.28 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H).

参考例 7 と同様の方法で、参考例 8 ～ 25 の化合物を合成した。

#### 参考例 8

3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-1H-ピラゾール-5-アミン

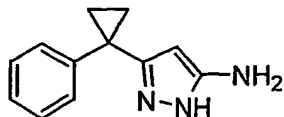


<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.29-7.20 (m, 4H), 5.31 (s, 1H), 1.30-1.23

(m, 4H).

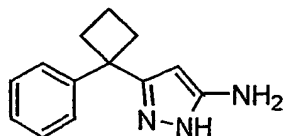
### 参考例 9

3-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-アミン



5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.38-7.04 (m, 5H), 5.27 (s, 1H), 1.74-1.22 (m, 4H).

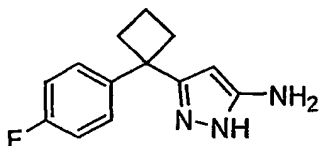
3-(1-フェニルシクロブチル)-1H-ピラゾール-5-アミン



10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.33-7.18 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H).

### 参考例 10

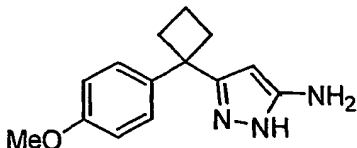
3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.22-6.97 (m, 4H), 5.61 (s, 1H), 2.81-2.57 (m, 4H), 2.20-1.94 (m, 2H).

### 参考例 11

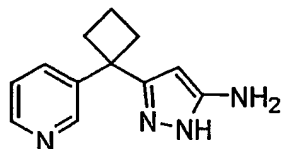
3-[1-(4-メトキシフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.16 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 5.65 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.21-1.79 (m, 2H).

## 参考例 1 2

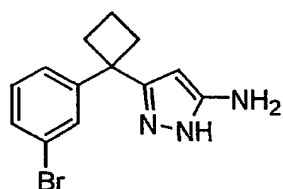
3-[1-(3-ピリジニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.2, 4.8Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.66 (t, J=6.9Hz, 4H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H).

## 参考例 1 3

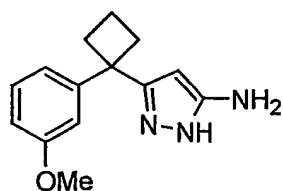
3-[1-(3-ブロモフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.43 (s, 1H), 7.38-7.00 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.17-1.85 (m, 2H).

## 参考例 1 4

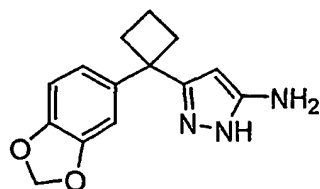
3-[1-(3-メトキシフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.24-7.22 (m, 1H), 6.91-6.72 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.80-2.48 (m, 4H), 2.21-1.98 (m, 2H).

## 参考例 1 5

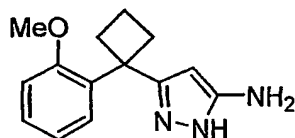
3-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.72 (s, 1H), 6.68–6.65 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 2.72–2.47 (m, 4H), 2.24–1.99 (m, 2H).

#### 参考例 1 6

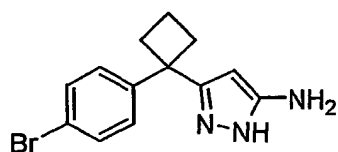
5 3-[1-(2-メトキシフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.19–7.17 (m, 1H), 7.12–7.10 (m, 1H), 6.94–6.90 (m, 1H), 6.87–6.85 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.90–2.87 (m, 2H), 2.66–2.60 (m, 2H), 2.18–2.15 (m, 1H), 1.86–1.82 (m, 1H).

10 参考例 1 7

3-[1-(4-ブロモフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン

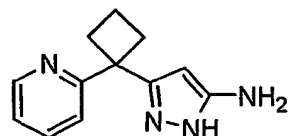


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.43 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 7.12 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 5.57 (s, 1H), 2.66–2.56 (m, 4H), 2.18–2.04 (m, 1H), 1.94–1.85 (m, 1H).

15

#### 参考例 1 8

3-[1-(2-ピリジニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



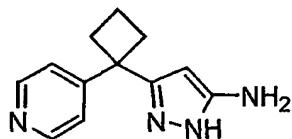
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.49–8.48 (m, 1H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.17–7.14 (m, 1H), 7.10–7.08 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.80–2.75 (m, 2H),

20

2.64-2.58 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H).

参考例 19

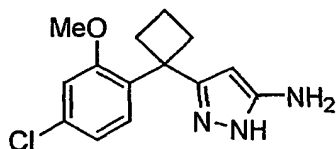
3-[1-(4-ピリジニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.57-8.55 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 2.69-2.63 (m, 4H), 2.14-1.88 (m, 2H).

参考例 20

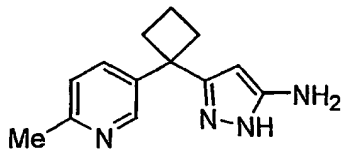
3-[1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



- 10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.16 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (dd,  $J=1.9$ , 8.1Hz, 1H), 6.64 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.15-2.08 m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H).

参考例 21

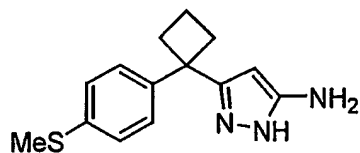
3-[1-(6-メチル-3-ピリジニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.39 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dd,  $J=2.3$ , 8.0Hz, 1H), 7.03 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.53 (s, 1H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H).

参考例 22

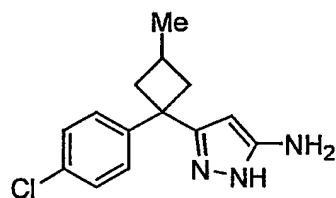
- 20 3-[1-[4-(メチルスルファニル)フェニル]シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.21-7.13 (m, 4H), 5.55 (s, 1H), 2.63-2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.03 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H).

参考例 2 3

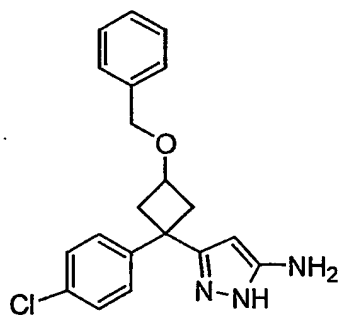
- 5 3-[1-(4-クロロフェニル)-3-メチルシクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.34-7.26 (m, 4H), 5.61 (s, 0.2H), 5.47 (s, 0.8H), 2.28-2.17 (m, 5H), 1.12-1.04 (m, 3H).

参考例 2 4

- 10 3-[3-(ベンジルオキシ-1-(4-クロロフェニル)シクロブチル)-1H-ピラゾール-5-アミン

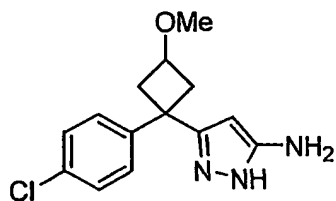


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.36-7.12 (m, 9H), 5.55 (s, 0.2H), 5.10 (s, 0.8H), 4.49 (s, 1.6H), 4.44 (s, 0.4H), 4.33-4.24 (m, 0.2H), 4.09-4.02 (m, 0.8H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 1.6H), 2.62-2.53 (m, 0.4H).

15

参考例 2 5

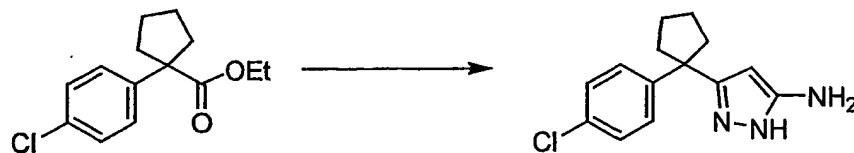
- 3-[1-(4-クロロフェニル)-3-メトキシシクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.37-7.33 (m, 1.86H), 7.31-7.28 (m, 0.14H), 7.27-7.20 (m, 1.86H), 7.13-7.11 (m, 0.14H), 5.57 (s, 0.12H), 5.03 (s, 0.88H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.32 (s, 2.64H), 3.29-3.25 (m, 0.24H), 3.25 (s, 0.36H), 3.02-2.93 (m, 1.76H), 2.63-2.58 (m, 1.76H), 2.55-2.48 (m, 0.24H).

#### 参考例 2 6

3-[1-(4-クロロフェニル)シクロペンチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



エチル1-(4-クロロフェニル)シクロペンタンカルボキシレート (27.76 g) から、参考例 5 1 と同様な方法にて、3-[1-(4-クロロフェニル)シクロペンチル]-3-オキソプロパンニトリルを合成し、さらに、3-[1-(4-クロロフェニル)シクロペンチル]-3-オキソプロパンニトリルから、参考例 7 と同様な方法にて、表題の化合物(3.66 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.28-7.12 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.85-1.68 (m, 4H).

#### 参考例 2 7

3-[1-(2-ブロモフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



2-ブロモベンジルシアナイド (50.0 g) から、参考例 1 3 0 と同様な方法にて、1-(2-ブロモフェニル)シクロブタンカルボニトリルを合成し、1-(2-ブロモフェニル)シクロブタンカルボニトリルから、参考例 9 1 と同様な方法にて、エチル

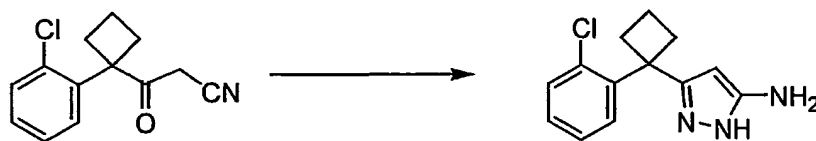


1-(2-ブロモフェニル)シクロブタンカルボキシレートを合成し、エチル 1-(2-ブロモフェニル)シクロブタンカルボキシレートから、参考例 51 と同様な方法にて、3-[1-(2-ブロモフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリルを合成し、さらに、3-[1-(2-ブロモフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリルから、参考例 28 と同様な方法にて、表題の化合物 (23.75 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.51-7.49 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 2.87-2.68 (m, 4H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H).

#### 参考例 28

3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



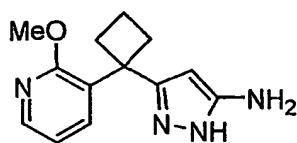
3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル (24.4 g) とヒドラジン 1 水和物 (10.1 ml) の酢酸 (10 ml) およびエタノール (200 ml) 溶液を  $90^\circ\text{C}$  下、10時間攪拌した。反応混合物を  $25^\circ\text{C}$  に冷却後、飽和食塩水 (600 ml) に移し、酢酸エチル (400 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : クロロホルム/メタノール = 50/1  $\rightarrow$  10/1) で精製し、目的物 (18.3 g) を薄黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.31-7.25 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 2.77-2.66 (m, 4H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H).

参考例 28 と同様な方法で、参考例 29 ~ 42 の化合物を合成した。

#### 参考例 29

3-[1-(2-メトキシ-3-ピリジニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン

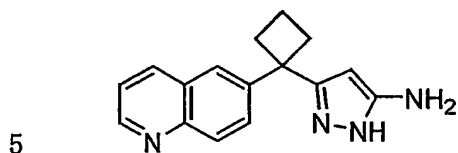


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.03 (dd,  $J=1.7, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,

$J=1.7, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (dd,  $J=5.0, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.63–2.56 (m, 4H), 2.20–2.13 (m, 1H), 1.89–1.80 (m, 1H).

参考例 3 0

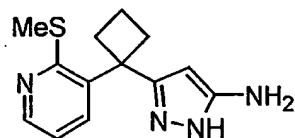
3-[1-(6-キノリニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.85 (dd,  $J=1.4, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (dd,  $J=1.9, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 2.78–2.65 (m, 4H), 2.28–2.14 (m, 1H), 2.07–1.94 (m, 1H).

10 参考例 3 1

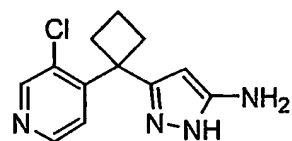
3-{1-[2-(メチルスルファニル)-3-ピリジニル]シクロブチル}-1H-ピラゾール-5-アミン



15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.34 (dd,  $J=1.7, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (dd,  $J=1.7, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 5.67 (s, 1H), 2.74–2.65 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.34–2.15 (m, 1H), 1.94–1.83 (m, 1H).

参考例 3 2

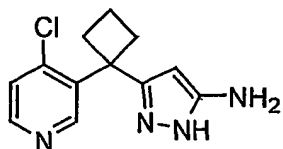
3-[1-(3-クロロ-4-ピリジニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.46 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 5.60 (s, 1H), 2.76–2.71 (m, 4H), 2.32–2.20 (m, 1H), 1.96–1.88 (m, 1H).

参考例 3 3

## 3-[1-(4-クロロ-3-ピリジル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン

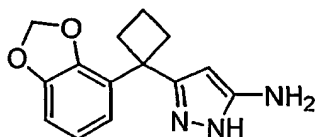


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.54 (s, 1H), 8.39 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 2.82-2.74 (m, 4H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H).

5

## 参考例 3 4

## 3-[1-(2,3-メチレンジオキシフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン

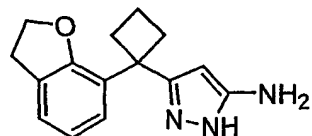


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.80-6.77 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H).

10

## 参考例 3 5

## 3-[1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



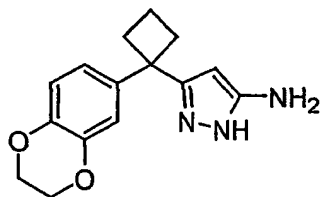
15

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.05 (dd,  $J=1.1, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J=7.4, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.64 (s, 1H), 4.59 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 3.21 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H).

20

## 参考例 3 6

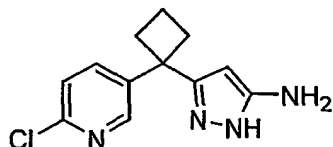
## 3-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-6-イル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.86-6.83 (m, 1H), 6.81 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H).

5 参考例 3 7

3-[1-(6-クロロ-3-ピリジル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン

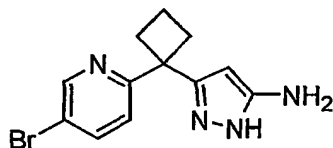


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.32 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (dd,  $J=2.5$ , 8.3Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.52 (s, 1H), 2.66-2.61 (m, 4H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H).

10

参考例 3 8

3-[1-(5-ブロモ-2-ピリジル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン

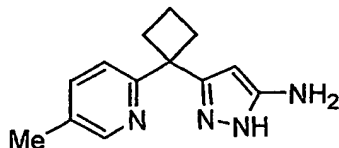


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 11.46 (bs, 1H), 8.62 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (dd,  $J=2.2$ , 8.4Hz, 1H), 7.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.57 (bs, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.81-1.80 (m, 1H).

15

参考例 3 9

3-[1-(5-メチル-2-ピリジニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン

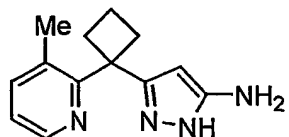


20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : ppm 11.22 (bs, 1H), 8.34 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J=6.9, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.11 (bs, 1H), 4.46 (bs, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H).

5 参考例 4 0

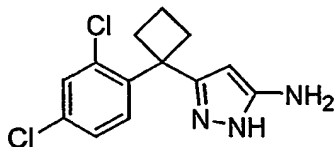
3-[1-(3-メチル-2-ピリジニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : ppm 11.14 (bs, 1H), 8.34 (d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (dd,  $J=4.9, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.52 (bs, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.74-1.71 (m, 1H).

参考例 4 1

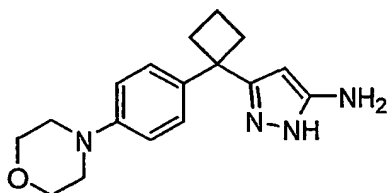
3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.39-7.23 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 5.29-5.21 (bs, 2H), 2.81-2.65 (m, 4H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H).

参考例 4 2

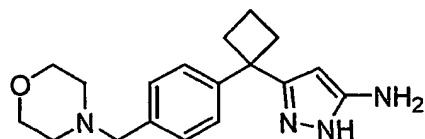
3-{1-[4-(4-モルフォニル)フェニル]シクロブチル}-1H-ピラゾール-5-アミン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.23 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 5.60 (s, 1H), 3.86 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.84-3.65 (bs, 2H), 3.20 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 2H).

## 参考例 4 3

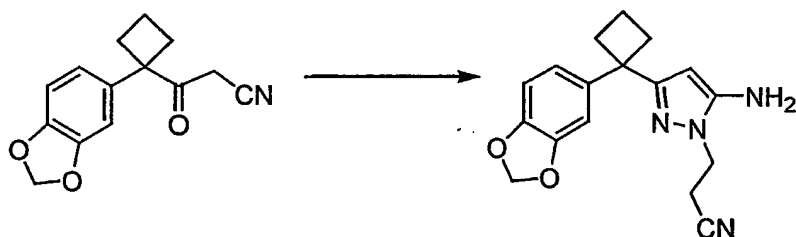
3-[1-[4-(モルフォリン-4-イルメチル)フェニル]シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 5.62 (s, 1H), 3.70 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 4H), 3.46 (s, 2H), 2.69-2.55 (m, 4H), 2.44-2.42 (m, 4H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H).

## 参考例 4 4

- 10 5-アミノ-3-[3-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-1-イル])プロパンニトリル

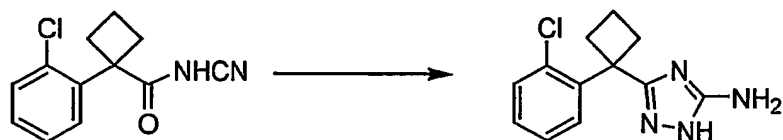


- 15 3-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル (3.9 g) とシアノエチルヒドラジン (1.77 g) の酢酸 (10 ml) およびエタノール (50 ml) 溶液を100℃下、3時間攪拌した。反応混合物を25℃に冷却後、飽和食塩水 (500 ml) に移し、酢酸エチル (250 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル：クロロホルム/メタノール=20/1) で精製し、目的物 (4.00 g) を白色固体として得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.78-6.71 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.23 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.39 (br, 2H), 2.88 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H).

## 参考例 4 5

3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン

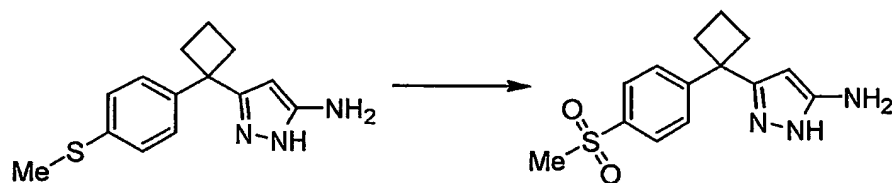


1-(2-クロロフェニル)-N-シアノシクロブタンカルボキシアミド (2.5 g) とヒ  
 ドラジン 1 水和物 (1.03 ml) の酢酸 (20 ml) およびエタノール (20 ml) 溶液  
 を 80℃ 下、4 時間攪拌した。反応混合物を 25℃ に冷却後、飽和食塩水 (200 ml)  
 5 に移し、クロロホルム (150 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム  
 で乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲ  
 ル：クロロホルム/メタノール=30/1) で精製し、目的物 (1.01 g) を白色固体  
 として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.42-7.40 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H),  
 10 7.25-7.21 (m, 1H), 4.16 (bs, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H),  
 2.48-2.34 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H).

#### 参考例 46

3-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]シクロブチル}-1H-ピラゾール-5-アミン

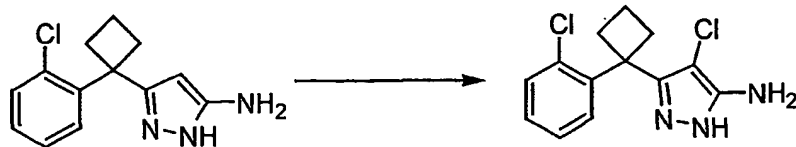


0℃ に冷却した 3-{1-[4-(メチルスルファニル)フェニル]シクロブチル}-1H-ピ  
 ラゾール-5-アミン (3.77 g) の酢酸 (146 ml) 溶液に過ホウ酸ナトリウム四水  
 和物 (5.58 g) を加えた後に、25℃ まで昇温し 2 時間攪拌した。反応溶液に亜硫  
 酸ナトリウムを加えた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エ  
 チルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮  
 15 した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキササン/酢酸エチル=  
 20 5/1) で精製し、目的物 (3.08 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.4Hz,  
 2H), 5.60 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 4H), 2.23-2.16 (m, 1H),  
 2.04-1.95 (m, 1H).

## 参考例 4 7

4-クロロ-3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン

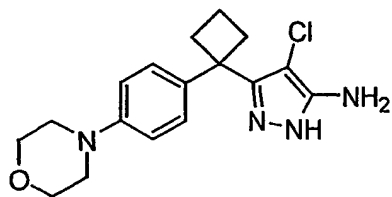


- 0°Cに冷却した3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン (20 ml) のジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、N-クロロコハク酸イミド (232 mg) を加え同温にて4時間攪拌した。反応溶液を水 (100 ml) で希釈した後、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残差をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、目的物 (340 mg) を得た。
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.54-7.52 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H) 2.99-2.93 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H).

参考例 4 7 と同様の方法で、参考例 4 8 の化合物を合成した。

## 参考例 4 8

- 4-クロロ-3-[1-[4-(4-モルホリニル)フェニル]シクロブチル]-1H-ピラゾール-5-アミン



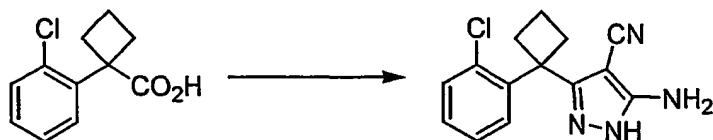
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.24 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.89 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.84 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.15 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H).

## 参考例 4 9

5-アミノ-3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル



235

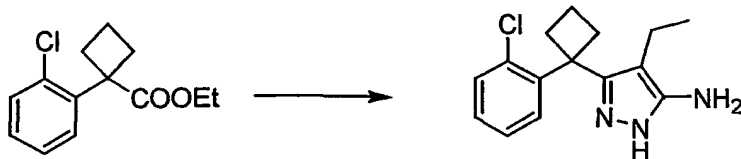


- 1-(2-クロロフェニル)シクロブタンカルボキリック アシッド (8.0 g)、ジメチルホルムアミド (10 μl) のクロロホルム (10 ml) 溶液に塩化チオニル (4.15 ml) を25℃にて滴下し同温にて0.5時間攪拌した。さらに反応溶液を60℃まで昇温後0.5時間攪拌した。これを25℃まで冷却後、減圧濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (10 ml) を加え酸塩化物のテトラヒドロフラン溶液とした。
- 水素化ナトリウム (油性60%, 3.04g) のテトラヒドロフラン (84 ml) 溶液に、25℃にてマロノニトリル (2.51 g) を加え同温にて0.5時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却後、先に調製した酸塩化物のテトラヒドロフラン溶液を滴下した。
- 滴下終了後、25℃まで昇温後2時間の攪拌を行ったのち、同温にてジメチル硫酸 (4.32 ml) を加え、80℃まで昇温後3時間の攪拌を行った。これを25℃まで冷却し、トリエチルアミン (13.24 ml)、ヒドラジン1水和物 (1.84 ml) を加え80℃まで昇温後3時間の攪拌を行った。反応溶液を水 (300 ml) に移し、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残差をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、目的物 (4.29 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.57-7.53 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.17-4.11 (bs, 2H), 2.97-2.82 (m, 4H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H).

#### 20 参考例 50

3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-4-エチル-1H-ピラゾール-5-アミン



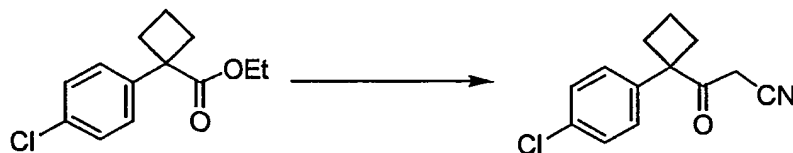
- 78℃下、n-ブチロニトリル (13.64 ml) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にn-ブチルリチウム (1.56 M ヘキサン溶液, 100 ml) を滴下し、滴下後、1時間攪拌した。続いてエチル1-(2-クロロフェニル)シクロブタンカルボキシレート

(3.72 g) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液をゆっくり滴下し、滴下後、25℃ に昇温し、終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、水 (50 ml) を加え、4N塩酸で pH = 3.0 に調製し、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。この残渣をエタノール (40 ml) および酢酸 (5 ml) に溶解してヒドラジーン-水和物 (2 ml) を加えて反応温度を 80℃ に昇温して 10 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去して、5%炭酸カリウム水溶液を加えて液性を pH = 10.0 に調製し、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：クロロホルム/メタノール=30/1) で精製し、目的物 (729 mg) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.54-7.51 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.19-2.03 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 0.64 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H).

#### 参考例 5 1

3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



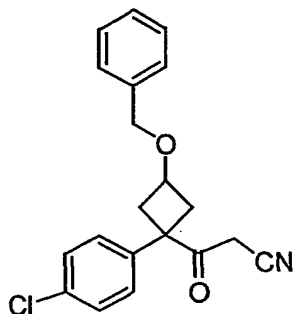
80℃下、水素化ナトリウム (油性60%, 1.09 g) とテトラヒドロフラン (40 ml) の混合物に対し、エチル1-(4-クロロフェニル)シクロブタンカルボキシレート (5.0 g) およびアセトニトリル (1.42 ml) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、80℃下、4時間攪拌した。反応混合物を25℃に冷却後、水 (500 ml) に移し、酢酸エチル (200 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、目的物 (4.21 g) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.40-7.36 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.09-1.85 (m, 2H).

参考例 5 1 と同様の方法で、参考例 5 2 ~ 6 8 の化合物を合成した。

## 参考例 5 2

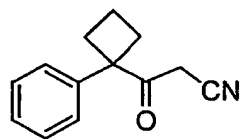
3-[3-(ベンジルオキシ)-1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.39-7.23 (m, 9H), 4.41 (s, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H).

## 参考例 5 3

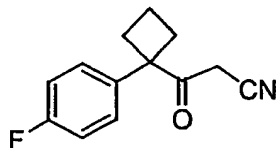
3-オキソ-3-(1-フェニルシクロブチル)プロパンニトリル



- 10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.27-7.03 (m, 5H), 3.29 (s, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H).

## 参考例 5 4

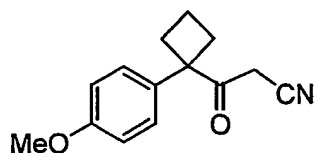
3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.28-7.03 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H).

## 参考例 5 5

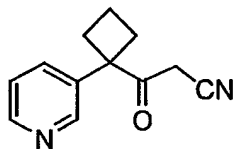
3-[1-(4-メトキシフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.14 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.93 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.81 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.04-1.61 (m, 2H).

5 参考例 5 6

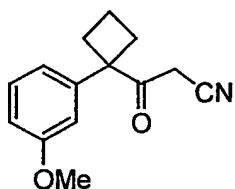
3-オキソ-3-[1-(3-ピリジニル)シクロブチル]プロパンニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.60 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (dd,  $J=4.0$ , 7.7Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.36-1.62 (m, 2H).

参考例 5 7

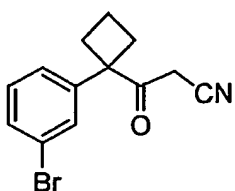
3-[1-(3-メトキシフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.23 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.85-6.60 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 2H).

参考例 5 8

3-[1-(3-ブロモフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル

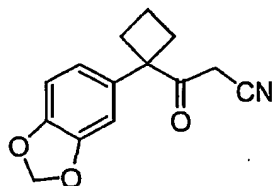


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.45-7.15 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.04-1.70 (m, 2H).

参考例 5 9

3-[1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル

5

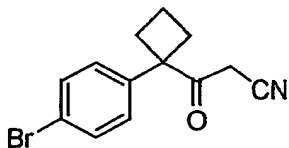


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.75 (s, 1H), 6.69-6.65 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.05-1.81 (m, 2H).

10

参考例 6 0

3-[1-(4-ブロモフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル

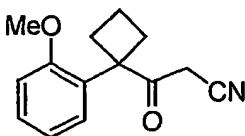


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.54 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.11 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.26 (s, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.09-1.83 (m, 2H).

15

参考例 6 1

3-[1-(2-メトキシフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル

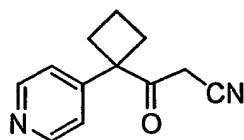


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.19-6.82 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.21-1.84 (m, 2H).

20

参考例 6 2

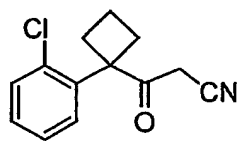
3-オキソ-3-[1-(4-ピリジニル)シクロブチル]プロパンニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.67–8.65 (m, 2H), 7.19–7.18 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.87–2.80 (m, 2H), 2.53–2.46 (m, 2H), 2.04–1.97 (m, 2H).

参考例 6 3

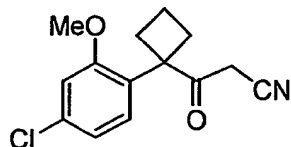
- 5 3-[1-(2-クロロフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.44–7.19 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.84–2.80 (m, 2H), 2.54–2.49 (m, 2H), 2.21–2.18 (m, 1H), 1.95–1.89 (m, 1H).

参考例 6 4

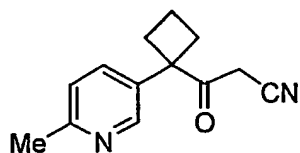
- 10 3-[1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.27 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (dd,  $J=2.0$ ,  $8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.72–2.65 (m, 2H), 2.36–2.29 (m, 2H), 2.12–1.99 (m, 1H), 1.95–1.81 (m, 1H).

- 15 参考例 6 5

3-[1-(6-メチル-3-ピリジニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル

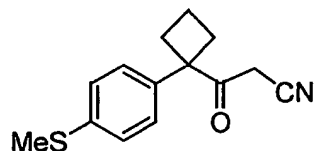


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.42 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (dd,  $J=2.4$ ,  $8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 3.33 (s, 2H), 2.84–2.79 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53–2.46 (m, 2H), 2.19–1.85 (m, 2H).

20

参考例 6 6

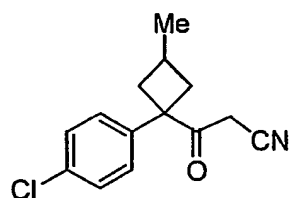
3-{1-[4-(メチルスルファニル)フェニル]シクロブチル}-3-オキソプロパンニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.28-7.25 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 5H), 2.17-1.87 (m, 2H).

#### 参考例 6 7

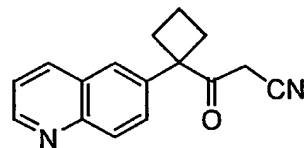
3-[1-(4-クロロフェニル)-3-メチルシクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.35-7.27 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 3.01-2.96 (m, 0.35H), 2.62-1.98 (m, 4.65H), 1.10-1.02 (m, 3H).

#### 参考例 6 8

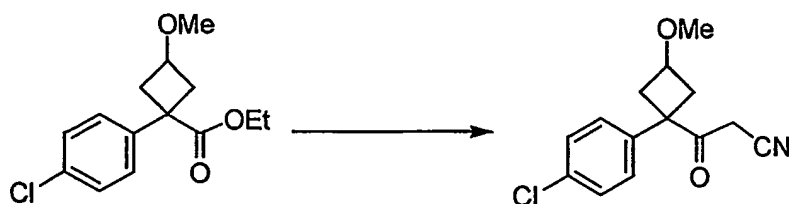
3-オキソ-3-[1-(6-キノリニル)シクロブチル]プロパンニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.96 (dd, J=1.7, 4.2Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.15-1.92 (m, 2H).

#### 参考例 6 9

3-[1-(4-クロロフェニル)-3-メトキシシクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



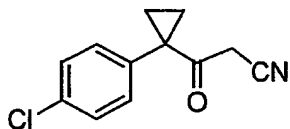
-78℃下、*n*-ブチルリチウム (1.56Mヘキサン溶液, 27 ml) をアセトニトリル (2.22 ml) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に滴下し、滴下終了後、30分間攪拌した。エチル 1-(4-クロロフェニル)-3-メトキシシクロブタンカルボキシレート (5.72 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え、-78℃下、1時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水 (600 ml) に移し、酢酸エチル (300 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=3/1→1/1) で精製し、目的物 (4.70 g) を薄黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.42-7.37 (m, 1.72H), 7.39-7.36 (m, 0.28H), 7.28-7.24 (m, 1.72H), 7.15-7.10 (m, 0.28H), 3.98-3.88 (m, 0.14H), 3.87-3.80 (m, 0.86H), 3.31 (s, 1.72H), 3.29 (s, 0.28H), 3.24 (s, 2.58H), 3.23 (s, 0.42H), 3.18-3.10 (m, 0.28H), 2.79-2.73 (m, 1.72H), 2.73-2.68 (m, 1.72H), 2.38-2.32 (m, 0.28H).

参考例 69 と同様の方法で、参考例 70～参考例 85 の化合物を合成した。

#### 参考例 70

3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-3-オキソプロパンニトリル

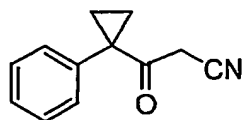


<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.40-7.31 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.32-1.31 (m, 2H).

#### 参考例 71

3-オキソ-3-(1-フェニルシクロプロピル)プロパンニトリル

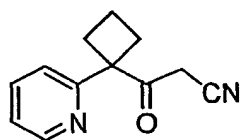




$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.42–7.36 (m, 5H), 3.38 (s, 2H), 1.78–1.75 (m, 2H), 1.35–1.33 (m, 2H).

#### 参考例 7 2

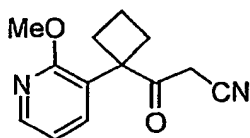
- 5 3-オキソ-3-[1-(2-ピリジニル)シクロブチル]プロパンニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.60–8.58 (m, 1H), 7.74–7.72 (m, 1H), 7.35–7.33 (m, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.84–2.77 (m, 2H), 2.64–2.59 (m, 2H), 2.15–1.85 (m, 2H).

- 10 参考例 7 3

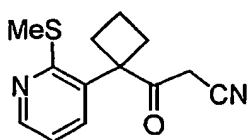
3-[1-(2-メトキシ-3-ピリジニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.15 (dd,  $J=1.8, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (dd,  $J=1.8, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (dd,  $J=5.0, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.76–2.69 (m, 2H), 2.36–2.31 (m, 2H), 2.14–2.01 (m, 1H), 1.96–1.84 (m, 1H).

#### 参考例 7 4

3-{1-[2-(メチルスルファニル)-3-ピリジニル]シクロブチル}-3-オキソプロパンニトリル



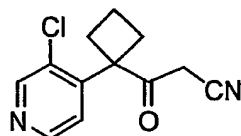
- 20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.44 (dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (dd,

$J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.16 (s, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.52-5.44 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H).

参考例 7 5

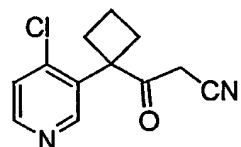
- 5 3-[1-(3-クロロ-4-ピリジニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.62 (dd,  $J=0.6, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.59 (s, 1H), 7.42 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 3.22 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H).

- 10 参考例 7 6

3-[1-(4-クロロ-3-ピリジニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル

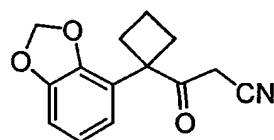


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.68 (s, 1H), 8.53 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.23 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H).

15

参考例 7 7

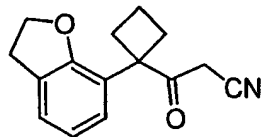
3-[1-(2,3-メチレンジオキシフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



- 20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.86-6.82 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 2H).

参考例 7 8

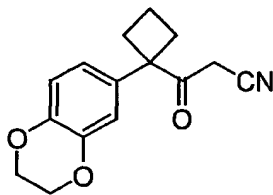
3-[1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)シクロブチル]-3-オキソプロパン  
ニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.15 (dd, J=0.8, 7.3Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.89 (dd, J=7.3, 7.7Hz, 1H), 4.55 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.21 (t, J=8.7Hz, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H).

参考例 7 9

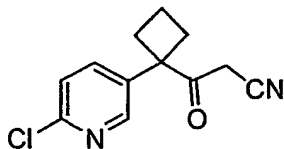
3-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)シクロブチル]-3-オキソプロ  
ロパンニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 6.90-6.86 (m, 1H), 6.72 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.67 (dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H).

参考例 8 0

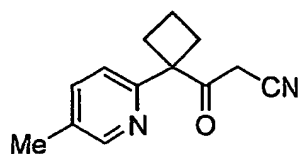
3-[1-(6-クロロ-3-ピリジル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.34 (dd, J=0.5, 2.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=2.6, 8.3Hz, 1H), 7.38 (dd, J=0.5, 8.3Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.13-1.94 (m, 2H).

参考例 8 1

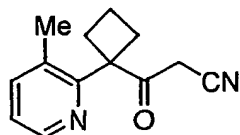
3-[1-(5-メチル-2-ピリジニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.42-8.41 (m, 1H), 7.54 (dd,  $J=1.7, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.47 (s, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 2H).

5 参考例 8 2

3-[1-(3-メチル-2-ピリジニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル

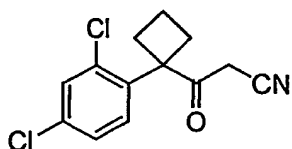


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.49 (dd,  $J=1.1, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.19 (dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.25 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 1H).

10

参考例 8 3

3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル

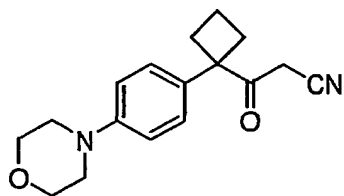


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.42-7.35 (m, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H).

15

参考例 8 4

3-{1-[4-(4-モルフォニル)フェニル]シクロブチル}-3-オキソプロパンニトリル



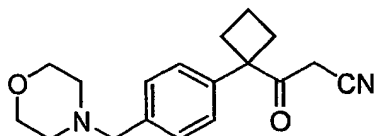
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.22 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.88 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ ,

20

2H), 3.84 (t,  $J=4.7\text{Hz}$ , 4H), 3.20 (s, 2H), 3.13 (t,  $J=4.7\text{Hz}$ , 4H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.12-1.89 (m, 2H).

# 参考例 8 5

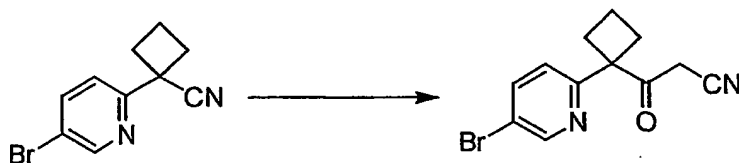
5 3-[1-[4-(モルフォリン-4-イルメチル)フェニル]シクロブチル]-3-オキソプロパニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.37 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.71 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 4H), 3.49 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 6H), 2.04-1.93 (m, 2H).

# 10 参考例 8 6

3-[1-(5-ブロモ-2-ピリジニル)シクロブチル]-3-オキソプロパニトリル

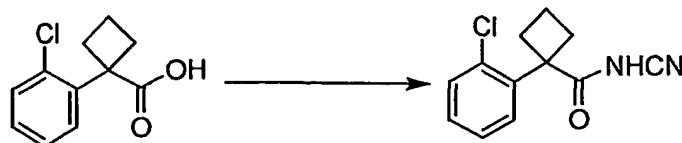


15 1-(5-ブロモ-2-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル (9.00 g) から、参考例 9 1 と同様な方法にて、エチル 1-(5-ブロモ-2-ピリジニル)シクロブタンカルボキシレートを取得し、さらに、エチル 1-(5-ブロモ-2-ピリジニル)シクロブタンカルボキシレートから、参考例 6 9 と同様な方法にて、表題の化合物(2.06 g)を得た。

20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.65 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (dd,  $J=2.4$ , 8.4Hz, 1H), 7.26 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 3.48 (s, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.02-2.96(m, 2H).

# 参考例 8 7

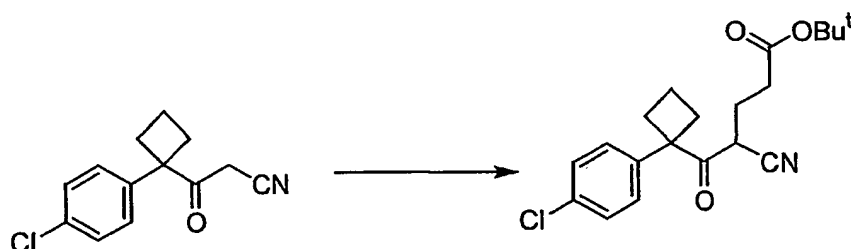
1-(2-クロロフェニル)-N-シアノシクロブタンカルボキサミド



5 °C下、1-(2-クロロフェニル)シクロブタン カルボキシリックアシッド  
 (2.38 g) のおよびジメチルホルムアミド (50  $\mu$ l) のジクロロメタン (80 ml)  
 溶液に、塩化チオニル (899  $\mu$ l) を滴下し、滴下終了後、1時間攪拌した。減圧  
 下、反応溶液を濃縮し、残渣をアセトン (30 ml) に溶かし、5 °C下、シアナミ  
 5 ド (706 mg) の2N水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) に加えた。反応溶液を25°C下、  
 30分間攪拌した後、水 (300 ml) に移し、6N塩酸水溶液にてpH=5.0に調製し、酢  
 酸エチル (200 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ  
 過後、減圧濃縮した。これによって、目的物 (2.50 g) を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : ppm 7.45-7.24 (m, 4H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.67-  
 10 2.50 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 1H).

#### 参考例 8 8

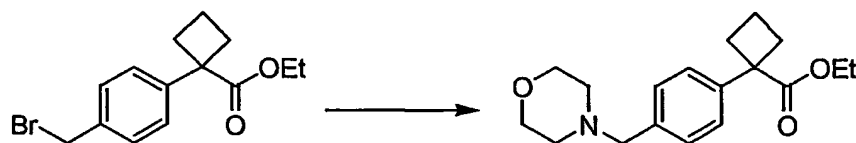
t-ブチル 5-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-4-シアノ-5-オキソペンタノ  
 エート



15 25°C下、水素化ナトリウム (油性 60%, 1.46 g) を3-[1-(4-クロロフェニル)  
 シクロブチル]-3-オキソプロパンニトリル (5.0 g) のジメチルホルムアミド  
 (70 ml) 溶液に加え、30分間攪拌した。さらに、アクリル酸t-ブチルエステル  
 (5.63 g) を反応溶液に加え、17時間攪拌した。反応混合物を、飽和食塩水 (300  
 ml) に移し、酢酸エチル (150 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウ  
 20 ムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ  
 ゲル: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、目的物 (2.50 g) を無色オイルと  
 して得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : ppm 7.38-7.34 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 3.61  
 (dd, J=6.9, 7.6Hz, 1H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.41-2.32  
 25 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).

## 参考例 8 9

エチル 1-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]シクロブタンカルボキシレート

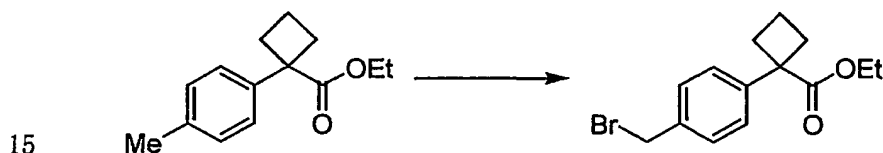


5      エチル 1-[4-(プロモエチル)フェニル]シクロブタンカルボキシレート (1.80 g)、モルホリン (1.3 ml)、炭酸カリウム (3.31 mg) のアセトニトリル (20 ml) 溶液を 25℃にて12時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、減圧濃縮した。残差をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、目的物(1.24 mg)を得た。

10       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.28-7.23 (m, 4H), 4.10 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.71 (t,  $J=4.7\text{Hz}$ , 4H), 3.47 (s, 2H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 6H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.17 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

## 参考例 9 0

エチル 1-[4-(プロモエチル)フェニル]シクロブタンカルボキシレート

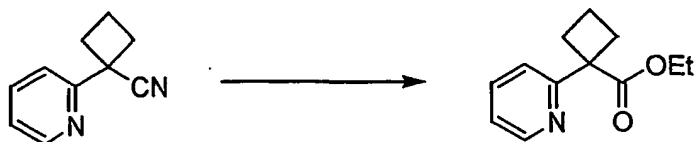


エチル 1-(4-メチルフェニル)シクロブタンカルボキシレート (1.75 g)、N-プロモこはく酸イミド (1.50 g)、過酸化ベンゾイル (263 mg) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液を90℃にて7時間攪拌した。反応溶液を冷却、セライトろ過後、減圧濃縮し目的物(1.80 g)を得た。

20       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.34 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.49 (s, 2H), 4.13-4.06 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.18-1.59 (m, 3H).

## 参考例 9 1

エチル 1-(2-ピリジニル)シクロブタンカルボキシレート



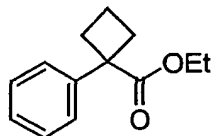
1-(2-ピリジニル)シクロブタンカルボニトリル (20.13 g) を、水/硫酸=1/1 溶液 (88 ml) に加え130℃にて4時間攪拌を行った後に、エタノール (220 ml) を加え、さらに90℃にて8時間攪拌を行った。これを水 (1000 ml) に注ぎ、続いてアンモニア水にて中和後、酢酸エチル (500 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、目的物 (14.49 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.59-8.57 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 4.14 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.86 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

参考例 9 1 と同様の方法で、参考例 9 2 ~ 1 1 9 の化合物を合成した。

#### 参考例 9 2

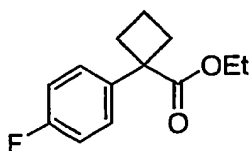
エチル 1-フェニルシクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.35-7.22 (m, 5H), 4.13 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.19 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).

#### 参考例 9 3

エチル 1-(4-フルオロフェニル) シクロブタンカルボキシレート



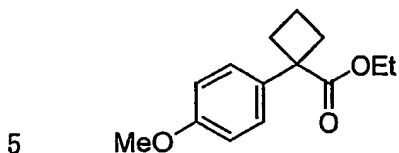
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.27-7.24 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 2H), 4.44



(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.17 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

参考例 9 4

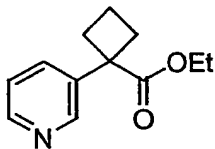
エチル 1-(4-メトキシフェニル) シクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.22 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 6.86 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 4.08 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.79 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.17 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

参考例 9 5

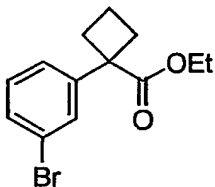
10 エチル 1-(3-ピリジニル) シクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.57 (s, 1H), 8.50 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.11 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.13-1.90 (m, 2H), 1.17 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

15 参考例 9 6

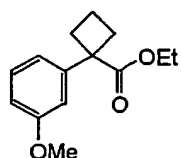
エチル 1-(3-ブロモフェニル) シクロブタンカルボキシレート



20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.43 (s, 1H), 7.35 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.11 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.18 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

参考例 9 7

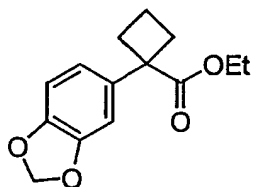
エチル 1-(3-メトキシフェニル) シクロブタンカルボキシレート



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 4.11 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.04-1.81 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H).

#### 参考例 9 8

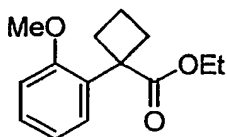
エチル 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロブタンカルボキシレート



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 6.78 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.11 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H).

#### 参考例 9 9

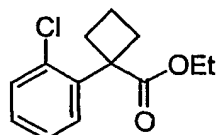
エチル 1-(2-メトキシフェニル) シクロブタンカルボキシレート



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.18-6.81 (m, 4H), 4.09 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.0Hz, 3H).

#### 参考例 1 0 0

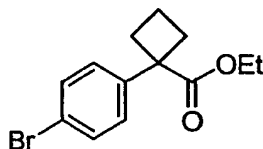
エチル 1-(2-クロロフェニル) シクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.34-7.20 (m, 4H), 4.14 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.37-2.19 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.18 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

参考例 101

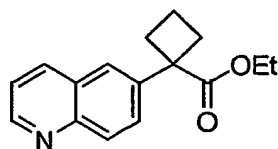
- 5 エチル 1-(4-ブロモフェニル) シクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.44 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.08 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.17 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

- 10 参考例 102

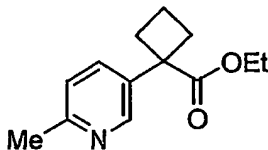
エチル 1-(6-キノリニル) シクロブタンカルボキシレート



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.89 (dd,  $J=1.6, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (dd,  $J=2.0, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 4.12 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.17 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

参考例 103

エチル 1-(6-メチル-3-ピリジニル) シクロブタンカルボキシレート

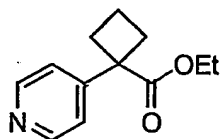


- 20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.45 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.11 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 1H), 1.97-1.85 (m,

1H), 1.19 (t, J=7.0Hz, 3H).

参考例 104

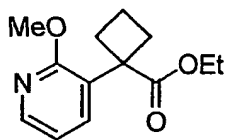
エチル 1-(4-ピリジニル) シクロブタンカルボキシレート



- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.56 (d, J=4.5Hz, 2H), 7.22 (d, J=4.5Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H).

参考例 105

エチル 1-(2-メトキシ-3-ピリジニル) シクロブタンカルボキシレート



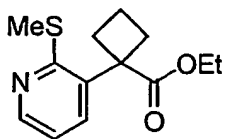
10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.06 (dd, J=1.8, 5.0Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.8, 7.3Hz, 1H), 6.90 (dd, J=5.0, 7.3Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H).

15

参考例 106

エチル 1-[2-(メチルスルファニル)-3-ピリジニル] シクロブタンカルボキシレート

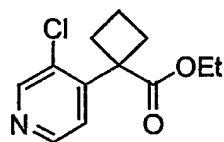


20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.35 (dd, J=1.7, 4.8Hz, 1H), 7.45 (dd, J=1.7, 7.6Hz, 1H), 7.03 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.16 (t, J=7.1Hz, 3H).

参考例 107

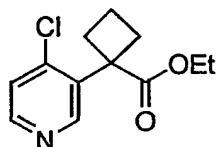
エチル 1-(3-クロロ-4-ピリジニル) シクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.50 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.17 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.17 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

参考例 108

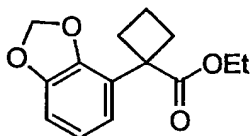
エチル 1-(4-クロロ-3-ピリジニル) シクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.54 (s, 1H), 8.41 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.18 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

参考例 109

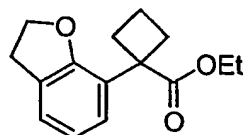
エチル 1-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル) シクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.84-6.77 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.11 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.78-2.68 (m, 4H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.27 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

参考例 110

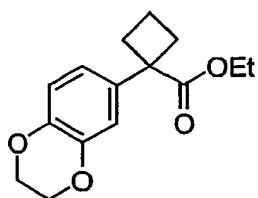
エチル 1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) シクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.12-7.05 (m, 2H), 6.85 (dd,  $J=7.5$ , 7.5Hz, 1H), 4.52 (t,  $J=8.7$  Hz, 2H), 4.11 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 3.17 (t,  $J=8.7$ Hz, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.19 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H).

5 参考例 1 1 1

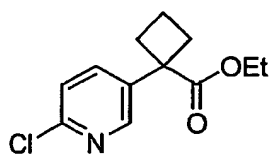
エチル 1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル) シクロブタンカルボキシレート



10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.87-6.76 (m, 3H), 4.14 (s, 4H), 4.12 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.21 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H).

参考例 1 1 2

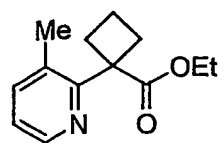
エチル 1-(6-クロロ-3-ピリジニル) シクロブタンカルボキシレート



15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.32 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J=2.5$ , 8.3Hz, 1H), 7.27 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 4.13 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.19 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H).

参考例 1 1 3

20 エチル 1-(3-メチル-2-ピリジニル) シクロブタンカルボキシレート

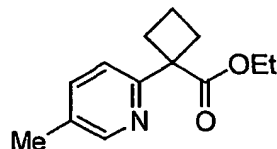


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.44 (dd,  $J=1.0$ , 4.8Hz, 1H), 7.41 (dd,

J=1.0, 7.5Hz, 1H), 7.10 (dd, J=4.8, 7.5Hz, 1H), 4.13 (dd, J=7.0, 14.2Hz, 2H), 2.82-2.75 (m, 4H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.15 (t, J=7.1Hz, 3H).

参考例 1 1 4

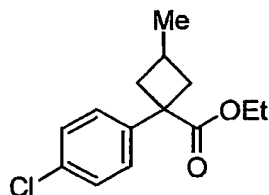
- 5 エチル 1-(5-メチル-2-ピリジニル) シクロブタンカルボキシレート



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.40 (dd, J=0.6, 1.5Hz, 1H), 7.46 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.14 (dd, J=7.1, 14.2Hz, 2H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H).

参考例 1 1 5

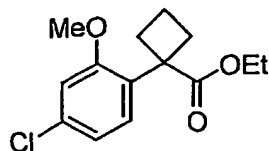
- エチル 1-(4-クロロフェニル)-3-メチルシクロブタンカルボキシレート



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.34-7.16 (m, 4H), 4.11-4.04 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 0.45H), 2.65-2.60 (m, 1.55H), 2.43-2.38 (m, 2.23H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 0.77H), 1.18-1.14 (m, 3H), 1.10 (d, J=6.7Hz, 2.33H), 1.04 (d, J=6.6Hz, 0.67H).

参考例 1 1 6

- エチル 1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル) シクロブタンカルボキシレート

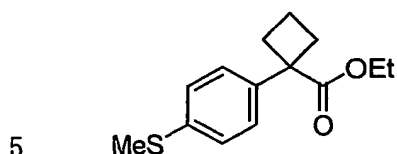


<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.19 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.0, 8.1Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.08 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.73 (s, 3H),

2.75-2.68 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.14 (t, J=7.0Hz, 3H).

参考例 1 1 7

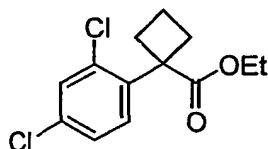
エチル 1-[4-(メチルスルファニル)フェニル] シクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.23-7.19 (m, 4H), 4.08 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 5H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H).

参考例 1 1 8

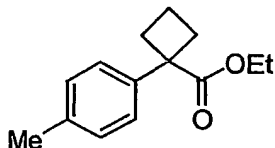
10 エチル 1-(2,4-ジクロロフェニル) シクロブタンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.33 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H).

15 参考例 1 1 9

エチル 1-(4-メチルフェニル)シクロブタンカルボキシレート

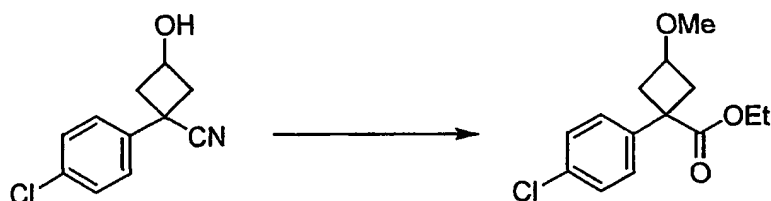


20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.19 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.14 (d, J=7.9Hz, 2H), 4.07 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H).

参考例 1 2 0

エチル 1-(4-クロロフェニル)-3-メトキシシクロブタンカルボキシレート





5℃下、NaH(油性60%, 2.61 g)を1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボニトリル (10.45 g)のジメチルホルムアミド(100 ml)溶液に加え、30分時間攪拌を行った。この反応溶液に対しヨウ化メチル(3.75 ml)を加えた3時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水(500 ml)に移し、酢酸エチル (150 ml)にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製した。ここで、取得した8.60 gの生成物を参考例91と同様な方法にて、表題の目的物 (5.72 g) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.38-7.16 (m, 4H), 4.13-4.05 (m, 2H), 4.04-3.98 (m, 0.18H), 3.77-3.68 (m, 0.82H), 3.24 (s, 0.54H), 3.23 (s, 2.46H), 3.18-3.12 (m, 0.36H), 2.83-2.69 (m, 3.64H), 2.35-2.27 (m, 0.36H), 1.19-1.15 (m, 3H).

#### 参考例121

エチル 1-(4-クロロフェニル)シクロペンタンカルボキシレート



1-(4-クロロフェニル)-1-シクロペンタン カルボキシリックアシッド (50.0 g) と硫酸 (5 ml) のエタノール(150 ml)溶液を80℃にて3時間攪拌を行った後に、反応溶液を25℃に冷却し、飽和食塩水 (800 ml)に移し、酢酸エチル (300 ml)にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。これによって、目的物 (27.76 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.32-7.24 (m, 4H), 4.06(q, J=7.2Hz, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H).

参考例 1 2 1 と同様の方法で、参考例 1 2 2 ～ 1 2 5 の化合物を合成した。

### 参考例 1 2 2

エチル 1-(4-クロロフェニル)シクロブタンカルボキシレート

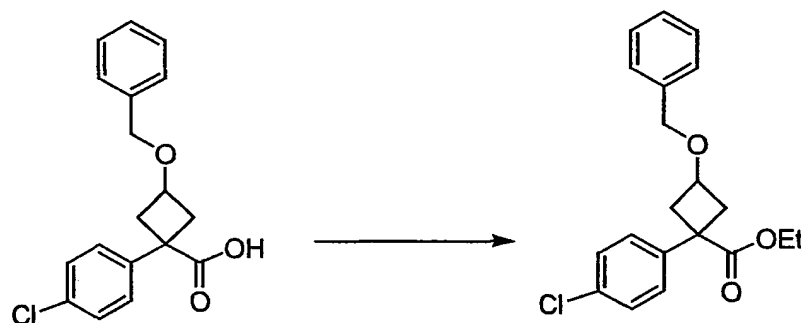


5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.30-7.21 (m, 4H), 4.11 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).

### 参考例 1 2 3

エチル 3-(ベンジルオキシ)-1-(4-クロロフェニル)シクロブタンカルボキシレート

10

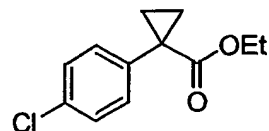


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.34-7.25 (m, 9H), 4.41 (s, 2H), 4.07 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 2.81-2.79 (m, 4H), 1.15 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

15

### 参考例 1 2 4

エチル 1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキシレート

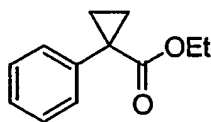


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.28-7.26 (m, 4H), 4.08 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.14 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).

20

### 参考例 1 2 5

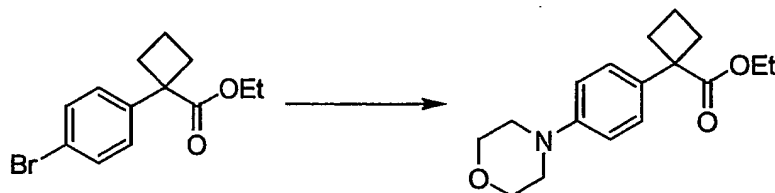
エチル 1-フェニルシクロプロパンカルボキシレート



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.35-7.24 (m, 5H), 4.10 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.15 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).

5 参考例 1 2 6

エチル 1-[4-(4-モルフォニル)フェニル]シクロブタンカルボキシレート

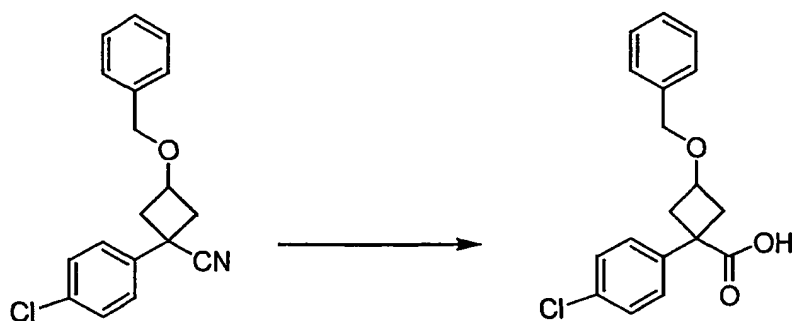


エチル 1-(4-ブロモフェニル)シクロブタンカルボキシレート (1.13 g)、モルホリン (390  $\mu\text{l}$ )、ナトリウム *t*-ブトキシド (538 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - (クロロホルム) - パラジウム (124 mg)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ジフェニル (60 mg) のトルエン (20 ml) 溶液を  $90^\circ\text{C}$  にて 20 時間攪拌した。反応溶液を冷却、セライトろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、目的物 (550 mg) を得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.23 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.11 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (t,  $J=4.7\text{Hz}$ , 4H), 3.15 (t,  $J=4.7\text{Hz}$ , 4H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 2H), 1.17 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

参考例 1 2 7

20 3-(ベンジルオキシ)-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキシリックアシッド



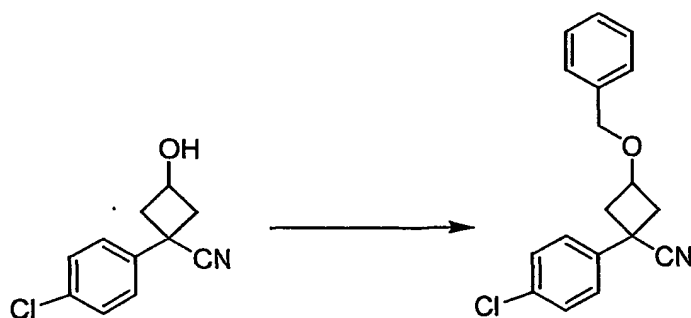
3-(ベンジルオキシ)-1-(4-クロロフェニル)シクロブタンカルボニトリル

- (2.13 g) と水酸化カリウム (1.60 g) のエチレングリコール (20 ml) 溶液を 150°C にて 12 時間攪拌を行った後に、反応溶液を 25°C に冷却し、水 (300 ml) に  
 5 移し、塩酸にて酸性にし、酢酸エチル (150 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。クロロホルムおよびヘキサンから再結晶し、目的物 (1.47 g) を薄茶色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.34-7.25 (m, 9H), 4.41 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 4H).

10 参考例 128

3-(ベンジルオキシ)-1-(4-クロロフェニル)シクロブタンカルボニトリル

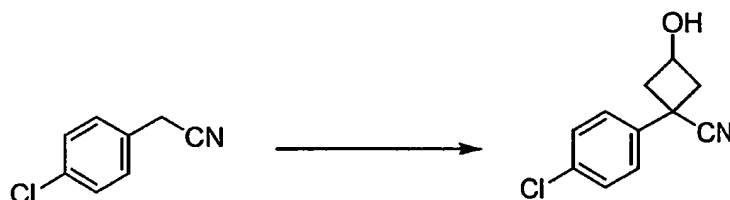


- 5°C 下、水素化ナトリウム (油性 60%, 814 mg) を 1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボニトリル (2.82 g) のジメチルホルムアミド (30  
 15 ml) 溶液に加え、30 分間攪拌した。5°C 下、この反応混合物にベンジルクロライド (2.34 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) で精製し、目的物 (3.81 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.39–7.28 (m, 4H), 4.49 (s, 0.4H), 4.46 (s, 1.6H), 4.22–4.15 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 0.4H), 3.01–2.92 (m, 1.6H), 2.92–2.85 (m, 1.6H), 2.58–2.48 (m, 0.4H).

# 参考例 1 2 9

## 5 1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボニトリル



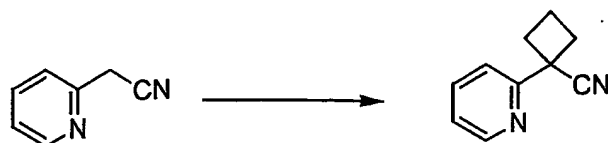
-78°C下、メチルリチウム (1.14 Mジエチルエーテル溶液, 69.0 ml) をp-クロロフェニルアセトニトリル(12.0 g)のテトラヒドロフラン (240 ml) 溶液に滴下した。滴下終了後、-78°C下にて1時間撹拌を行った後に、エピプロモヒドリン (6.78 ml)のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液をこの反応溶液に滴下した。滴下終了後、-78°C下にて1時間撹拌を行った後に、ヨウ化メチルマグネシウム(0.84 Mジエチルエーテル溶液, 94.0 ml)を加えた。反応温度を25°Cに昇温し、20時間撹拌した。反応溶液を1N HCl水溶液(1.0 l)に移し、酢酸エチル (400 mlx2) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。

15 残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、目的物 (16.5 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.40–7.32 (m, 4H), 4.80–4.73 (m, 0.23H), 4.55–4.45 (m, 0.77H), 3.24–3.18 (m, 0.46H), 3.03–2.98 (m, 1.54H), 2.98–2.87 (m, 1.54H), 2.57–2.48 (m, 0.46H).

## 20 参考例 1 3 0

### 1-(2-ピリジニル)シクロブタンカルボニトリル



水素化ナトリウム (油性60%, 105.5 g) のジメチルホルムアミド (1000 ml) 溶液を0°Cに冷却し、2-ピリジンアセトニトリル (125 g) と1, 3-ジプロモブ

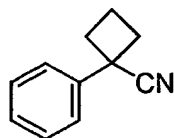
- ロパン (107 ml) のジメチルホルムアミド (1000 ml) 溶液をゆっくり滴下した。滴下終了後、25℃にて8時間攪拌を行った後に、反応混合物に対し水 (200 ml) を滴下した。水 (6.0 l) に移した後、酢酸エチル/ヘキサン=1/1 (2.0 l) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、目的物 (20.13 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.65-8.64 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H).

- 10 参考例 130 と同様の方法で、参考例 131 ~ 159 の化合物を合成した。

#### 参考例 131

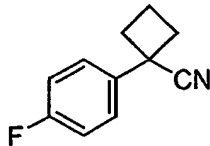
1-フェニルシクロブタンカルボニトリル



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.43-7.38 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H).

#### 参考例 132

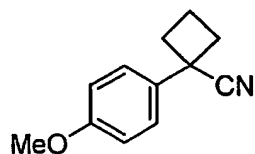
1-(4-フルオロフェニル) シクロブタンカルボニトリル



- 20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.27-7.25 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H).

#### 参考例 133

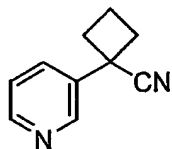
1-(4-メトキシフェニル) シクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.34–7.31 (m, 2H), 6.93–6.90 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85–2.78 (m, 2H), 2.64–2.53 (m, 2H), 2.42–2.32 (m, 1H), 2.13–1.98 (m, 1H).

5 参考例 1 3 4

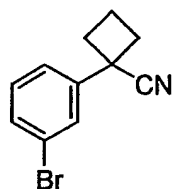
1-(3-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.73 (s, 1H), 8.59 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (dd,  $J=4.7$ ,  $7.8\text{Hz}$ , 1H), 2.91–2.86 (m, 2H), 2.69–2.64 (m, 2H), 2.50–2.47 (m, 1H), 2.15–2.04 (m, 1H).

参考例 1 3 5

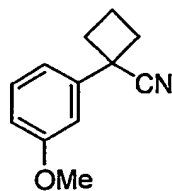
1-(3-ブロモフェニル) シクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.55–7.26 (m, 4H), 2.83–2.75 (m, 2H), 2.65–2.57 (m, 2H), 2.51–2.39 (m, 1H), 2.14–2.01 (m, 1H).

参考例 1 3 6

1-(3-メトキシフェニル) シクロブタンカルボニトリル



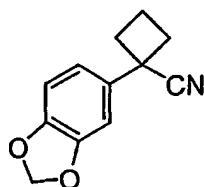
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.31 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ ,

1H), 6.93 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.83-2.78 (m, 2H),  
2.63-2.60 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H).

参考例 1 3 7

1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロブタンカルボニトリル

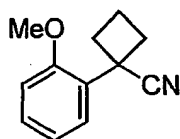
5



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 6.87 (s, 1H), 6.85 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.80  
(d, J=7.3Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H),  
2.41-2.05 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H).

参考例 1 3 8

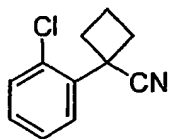
10 1-(2-メトキシフェニル) シクロブタンカルボニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.30-7.29 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H),  
6.95-6.79 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H),  
2.44-2.42 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H).

15 参考例 1 3 9

1-(2-クロロフェニル) シクロブタンカルボニトリル

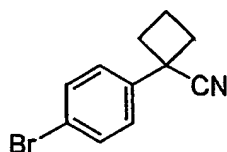


<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.30-7.25 (m, 4H), 2.95-2.88 (m, 2H),  
2.72-2.61 (m, 2H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H).

20 参考例 1 4 0

1-(4-ブロモフェニル)シクロブタンカルボニトリル

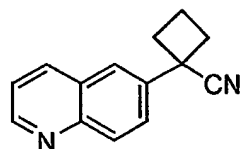




$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.53 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H).

# 5 参考例 1 4 1

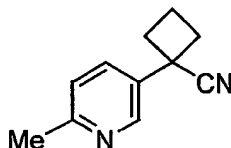
1-(6-キノリニル) シクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.95 (dd,  $J=1.7$ , 4.2Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.85 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (dd,  $J=2.1$ , 8.8Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J=4.2$ , 8.4Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H).

# 参考例 1 4 2

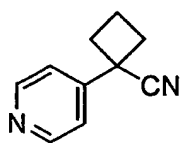
1-(6-メチル-3-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.58 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.20 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.64-2.44 (m, 6H), 2.13-2.04 (m, 1H).

# 参考例 1 4 3

1-(4-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル

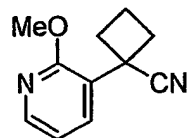


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.66 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ ,

2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.16-1.81 (m, 2H).

参考例 1 4 4

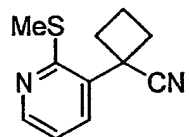
1-(2-メトキシ-3-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル



5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.13 (dd,  $J=1.8, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (dd,  $J=1.8, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (dd,  $J=5.0, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H).

参考例 1 4 5

1-[2-(メチルスルファニル)-3-ピリジニル] シクロブタンカルボニトリル

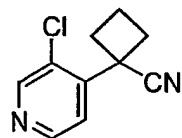


10

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.35 (dd,  $J=1.7, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (dd,  $J=1.7, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H).

参考例 1 4 6

15 1-(3-クロロ-4-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル

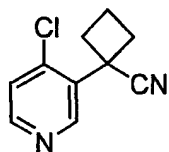


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.62 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H).

20

参考例 1 4 7

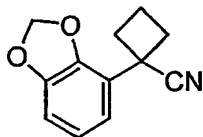
1-(4-クロロ-3-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.50-8.49 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J=1.0, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H).

5 参考例 148

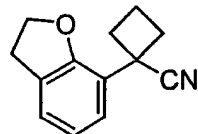
1-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル) シクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.86-6.76 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H).

10 参考例 149

1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル) シクロブタンカルボニトリル

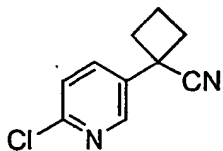


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.16-7.03 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.64-4.57 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 4H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.49-2.31 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H).

15

参考例 150

1-(6-クロロ-3-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル

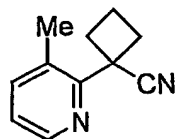


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.49 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (dd,  $J=2.7, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H).

20

## 参考例 1 5 1

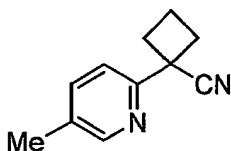
1-(3-メチル-2-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.42 (dd, J=0.8, 4.7Hz, 1H), 7.50 (dd, J=0.8, 7.6Hz, 1H), 7.18 (dd, J=4.7, 7.6Hz, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 1H).

## 参考例 1 5 2

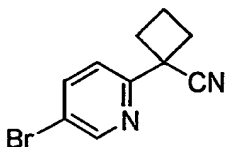
1-(5-メチル-2-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.46 (d, J=0.5Hz, 1H), 7.52 (dd, J=2.0, 7.9Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.9Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 1H).

## 参考例 1 5 3

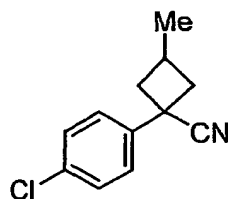
1-(5-ブromo-2-ピリジニル) シクロブタンカルボニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.69 (dd, J=0.5, 2.3Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 7.44 (dd, J=0.5, 8.3Hz, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H).

## 参考例 1 5 4

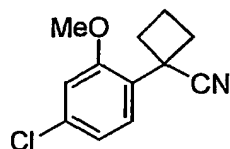
20 1-(4-クロロフェニル)-3-メチルシクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.39–7.13 (m, 4H), 2.98–2.84 (m, 0.45H), 2.82–2.74 (m, 1.55H), 2.64–2.49 (m, 2.23H), 2.21–2.02 (m, 0.77H), 1.29 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2.32H), 1.14 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 0.67H).

5 参考例 1 5 5

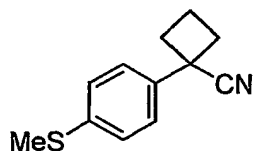
1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル) シクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.35 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.95–6.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.85–2.74 (m, 2H), 2.59–2.32 (m, 3H), 2.01–1.89 (m, 1H).

10 参考例 1 5 6

1-[4-(メチルスルファニル)フェニル] シクロブタンカルボニトリル

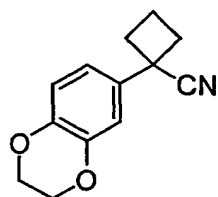


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.34–7.32 (m, 2H), 7.27–7.25 (m, 2H), 2.84–2.78 (m, 2H), 2.60–2.55 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.48–2.40 (m, 1H), 2.08–2.00 (m, 1H).

15

参考例 1 5 7

1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル) シクロブタンカルボニトリル

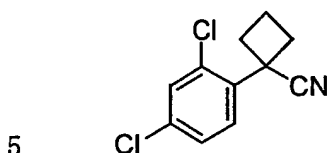


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.90 (s, 1H), 6.87–6.86 (m, 2H), 4.26 (s,

4H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H).

参考例 1 5 8

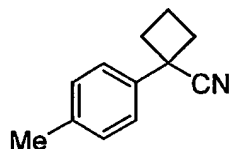
1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.34 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H).

参考例 1 5 9

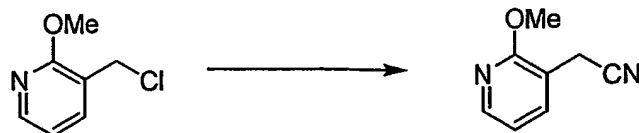
10 1-(4-メチルフェニル)シクロブタンカルボニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.27 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.21 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 1H).

15 参考例 1 6 0

(2-メトキシ-3-ピリジニル)アセトニトリル



3-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン (32.2 g) のジメチルスルホキシド (54 ml) 溶液を、25°Cにてシアン化ナトリウム(10.53 g)のジメチルスルホキシド(109 ml)にゆっくり滴下した。同温で4時間攪拌し、飽和食塩水溶液(400 ml)に注ぎ、酢酸エチル(200 ml)にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、目的物(24.9 g)を得た。

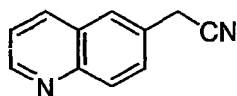
20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.15 (dd,  $J=1.8, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (dd,  $J=1.8, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (dd,  $J=5.0, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67 (s, 2H).

参考例 160 と同様の方法で、参考例 161～170 の化合物を合成した。

5 参考例 161

6-キノリルアセトニトリル

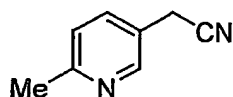


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.95 (dd,  $J=1.5, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (dd,  $J=2.0, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (dd,  $J=4.2, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (s, 2H).

10

参考例 162

(6-メチル-3-ピリジニル)アセトニトリル

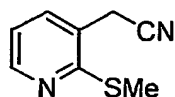


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.47 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J=2.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).

15

参考例 163

[2-(メチルスルファニル)-3-ピリジニル]アセトニトリル

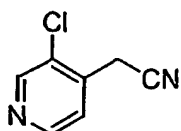


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.45 (dd,  $J=1.6, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (dd,  $J=4.9, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.75 (s, 3H), 3.70 (s, 2H).

20

参考例 164

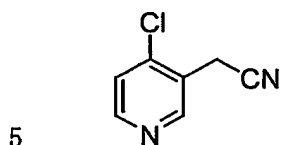
(3-クロロ-4-ピリジニル)アセトニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.64(s, 1H), 8.58 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 2H).

## 参考例 1 6 5

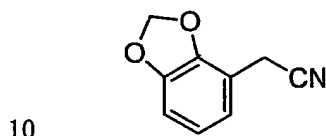
(4-クロロ-3-ピリジニル)アセトニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.70 (s, 1H), 8.53 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (s, 2H).

## 参考例 1 6 6

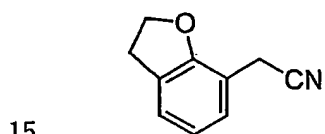
1,3-ベンゾジオキソール-4-イルアセトニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.85-6.79 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 3.68 (s, 2H).

## 参考例 1 6 7

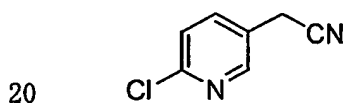
2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルアセトニトリル



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.17-7.13 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.61 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 3.65 (s, 2H), 3.26 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H).

## 参考例 1 6 8

(6-クロロ-3-ピリジニル)アセトニトリル

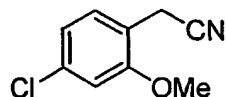


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.37-8.35 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 3.77 (s, 2H).



## 参考例 169

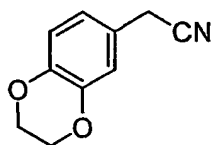
(4-クロロ-2-メトキシフェニル)アセトニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.25-7.23 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H),  
 5 6.88- 6.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).

## 参考例 170

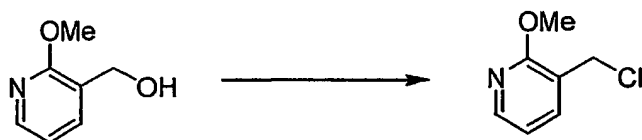
2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルアセトニトリル



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 6.84-6.83 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 1H), 4.25  
 10 (s, 4H), 3.63 (s, 2H).

## 参考例 171

3-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン



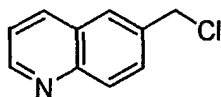
(2-メトキシ-3-ピリジニル)メタノール (33.2 g) のクロロホルム (308 ml)  
 15 溶液に、25℃下、塩化チオニル(20.9 ml)をゆっくり滴下した。同温で1時間攪拌  
 し、飽和炭酸ナトリウム水溶液にて中和した。その後、クロロホルム (200 ml)  
 にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。  
 これによって目的物 (32.2 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 8.14 (dd, J=1.8, 5.0Hz, 1H), 7.65 (dd,  
 20 J=1.8, 7.2Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.0, 7.2Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (s,  
 3H).

参考例 171 と同様の方法で、参考例 172 ~ 180 の化合物を合成した。

## 参考例 172

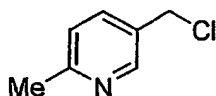
6-(クロロメチル)キノリン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.93 (dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.77 (s, 2H).

5 参考例 1 7 3

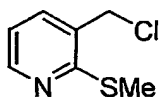
5-(クロロメチル)-2-メチルピリジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.49 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (dd,  $J=2.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.56 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).

10 参考例 1 7 4

3-(クロロメチル)-2-(メチルスルファニル)ピリジン

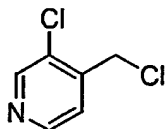


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.42 (dd,  $J=1.7, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (dd,  $J=1.7, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (dd,  $J=4.9, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

15

参考例 1 7 5

3-クロロ-4-(クロロメチル)ピリジン

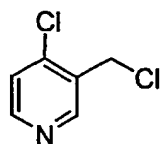


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.60 (s, 1H), 8.53 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.66 (s, 2H).

20

参考例 1 7 6

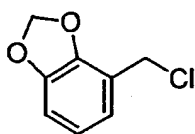
2-クロロ-3-(クロロメチル)ピリジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.66 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.70 (s, 2H).

参考例 177

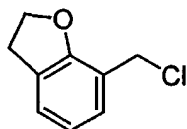
5 4-(クロロメチル)-1,3-ベンゾジオキソール



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.87-6.77 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.58 (s, 2H).

参考例 178

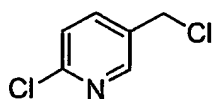
10 7-(クロロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.16 (dd,  $J=1.1, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (dd,  $J=7.4, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.64-4.58 (m, 4H), 3.22 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H).

15 参考例 179

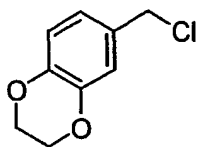
2-クロロ-5-(クロロメチル)ピリジン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.39 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (dd,  $J=2.5, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (s, 2H).

20 参考例 180

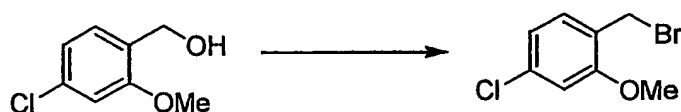
6-(クロロメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.90 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.87–6.84 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.25 (s, 4H).

#### 参考例 181

##### 5 1-(プロモメチル)-4-クロロ-2-メトキシベンゼン

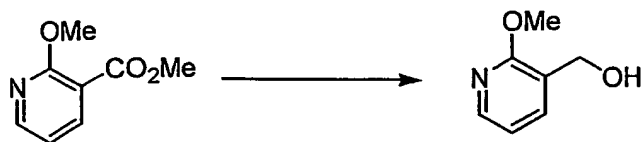


(4-クロロ-2-メトキシフェニル)メタノール (33.2 g) のテトラヒドロフラン (1110 ml) 溶液中に、25℃下、ピリジン (32.3 ml) 続いて三臭化りん (74 ml) をゆっくり滴下した。同温で3時間攪拌し、ゆっくりと飽和食塩水に注ぎ、飽和炭酸ナトリウム水溶液にて中和した。その後、酢酸エチル (1000 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製し、これによって目的物 (87.1 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.25 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (dd,  $J=2.0$ , 8.1Hz, 1H), 6.86 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.50 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

#### 参考例 182

##### (2-メトキシ-3-ピリジニル)メタノール



メチル 2-メトキシニコチネート (43.3 g) のジエチルエーテル (518 ml) 溶液を、水素化リチウムアルミニウム (15.72 g) のジエチルエーテル (1300 ml) 溶液に、25℃にて6時間かけて滴下した。その後、反応溶液に酢酸エチル続いて水を注意深く加え、吸引ろ過をした。得られた溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。これによって目的物 (33.24 g) を得た。

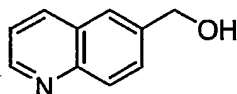
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.09 (dd,  $J=1.9$ , 5.1Hz, 1H), 7.58 (dd,

$J=1.9, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (dd,  $J=5.1, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.61- 2.47 (bs, 1H).

参考例 182 と同様の方法で、参考例 183～184 の化合物を合成した。

#### 参考例 183

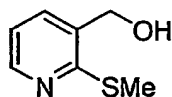
##### 5 6-キノリルメタノール



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.78 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.88 (s, 2H).

##### 10 参考例 184

##### [2-(メチルスルファニル)-3-ピリジニル]メタノール



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.39 (dd,  $J=1.7, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (dd,  $J=1.7, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (dd,  $J=4.9, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).

15

#### 参考例 185

##### (3-クロロ-4-ピリジニル)メタノール



3-クロロイソニコチンアルデヒド (40.6 g) のエタノール (140 ml) 溶液を 0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム (5.35 g) を加え 0℃にて 1 時間攪拌の後に、25℃まで昇温しさらに 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチル (300 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。これによって目的物 (26.9 g) を得た。

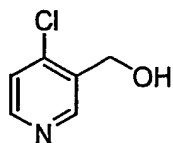
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.47-8.46 (m, 2H), 7.56 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.81 (s, 2H).

25

参考例 185 と同様の方法で、参考例 186 ～ 189 の化合物を合成した。

参考例 186

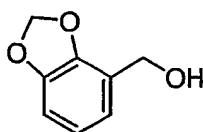
(4-クロロ-3-ピリジニル)メタノール



- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.66 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.83 (s, 2H).

参考例 187

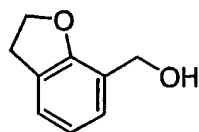
1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメタノール



- 10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.85-6.74 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 4.68 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H).

参考例 188

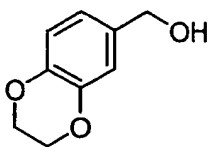
2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメタノール



- 15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.15 (dd,  $J=1.0, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (dd,  $J=7.3, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.66 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 4.61 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 3.23 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H).

参考例 189

2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルメタノール

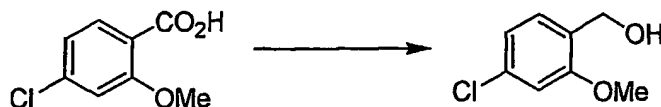


- $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 6.88 (s, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 4.57 (s,

2H), 4.25 (s, 4H).

### 参考例 190

(4-クロロ-2-メトキシフェニル)メタノール



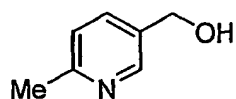
- 5 4-クロロ-2-メトキシベンゾイック アシッド (80 g) のジエチルエーテル (400 ml) 溶液を、水素化リチウムアルミニウム (13.9 g) のジエチルエーテル (400 ml) 溶液に、25℃にて滴下した。続いて反応溶液を60℃下、1時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、反応溶液に酢酸エチル続いて水を注意深く加え、吸引ろ過をした。得られた溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ヘキサン/酢酸エチル=8/1) で精製し、これによって目的物 (63.79 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (dd,  $J=1.9$ , 8.0Hz, 1H), 6.85 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

参考例 190 と同様の方法で、参考例 191～192 の化合物を合成した。

### 15 参考例 191

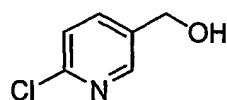
(6-メチル-3-ピリジニル)メタノール



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.53 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (dd,  $J=2.3$ , 8.0Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.76 (s, 2H), 2.67 (s, 3H).

### 20 参考例 192

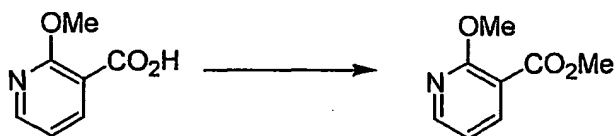
(6-クロロ-3-ピリジニル)メタノール



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.35 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (dd,  $J=2.5$ , 8.2Hz, 1H), 7.33 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.72 (s, 2H).

### 25 参考例 193

メチル 2-メトキシニコチノエート



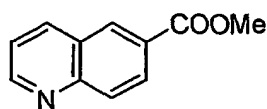
2-メトキシニコチン酸 (50 g) と硫酸 (13.7 ml) のメタノール (1100 ml) 溶液を80℃下、6時間攪拌した。反応混合物を25℃に冷却後、減圧濃縮し、水(500 ml)にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、その後、酢酸エチル (500 ml) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。これによって目的物 (43.3 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.32-8.31 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 6.96- 6.93 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

参考例 193 と同様の方法で、参考例 194 ~ 195 の化合物を合成した。

#### 10 参考例 194

メチル 6-キノリンカルボキシレート

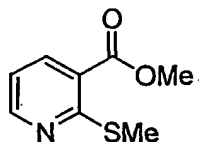


$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 9.01 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.60 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (dd,  $J=1.9$ , 8.8Hz, 1H), 8.27 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (dd,  $J=4.2$ , 8.3Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

15

#### 参考例 195

メチル 2-(メチルスルファニル)ニコチネート



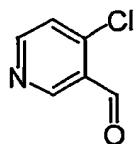
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 8.58 (dd,  $J=1.7$ , 4.7Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J=1.7$ , 7.7Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J=4.7$ , 7.7Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

20

#### 参考例 196

4-クロロニコチンアルデヒド





J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 24, 3597 (1997) およびTetrahedron 39, 2009 (1983) に記載された方法を用いて表記化合物を合成した。

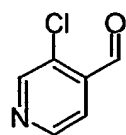
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 10.51 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=5.4Hz, 1H).

5

参考例 1 9 6 と同様の方法で、参考例 1 9 7 の化合物を合成した。

参考例 1 9 7

3-クロロイソニコチンアルデヒド

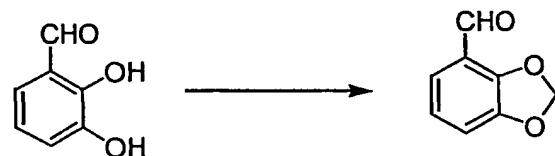


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 10.50 (d, J=0.5Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.70 (dd, J=0.5, 4.8Hz, 1H).

10

参考例 1 9 8

1,3-ベンゾジオキソール-4-カルボアルデヒド



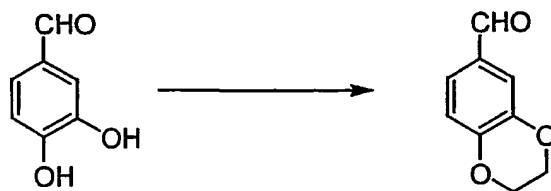
15 Tetrahedron Lett. 32, 2461 (1992) に記載された方法を用いて表記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 10.12 (s, 1H), 7.29 (dd, J=1.0, 8.0Hz, 1H), 7.02 (dd, J=1.0, 7.6Hz, 1H), 6.93 (dd, J=7.6, 8.0Hz, 1H), 6.13 (s, 2H).

参考例 1 9 9

20 2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-カルボアルデヒド

284

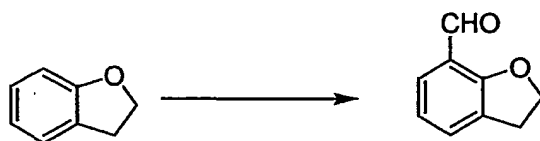


5 3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (26.9 ml)、炭酸カリウム (59.1 g)、  
1-ブromo-2-クロロエタン (17.8 ml) のアセトニトリル (490 ml) 溶液を60℃に  
て30時間攪拌した。反応溶液を冷却、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロ  
マトグラフィー (シリカゲル: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、目的物  
(8.9 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 9.82 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.99 (d,  
J=8.7Hz, 1H), 4.35-4.33 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 2H).

#### 参考例 200

10 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボアルデヒド



15 -78℃に冷却した2,3-ジヒドロベンゾフラン (20 ml) のテトラヒドロフラン  
(152 ml) 溶液に、n-ブチルリチウム (1.56Mヘキサン溶液, 116 ml) を注意深  
く滴下した。滴下終了後、25℃まで昇温し同温にて3時間攪拌した。反応溶液を-  
78℃に冷却後、ジメチルホルムアミド (28 ml) を滴下し、同温にて0.5時間攪拌、  
さらに25℃にて12時間攪拌した。その後、酸性になるまで3N塩酸を加え、25℃に  
て1時間攪拌を行ったのちに、酢酸エチル (300 ml) にて抽出した。有機層を無  
水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグ  
ラフィー (シリカゲル:ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、目的物 (17.71  
20 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 10.18 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.41  
(d, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (dd, J=7.2, 7.9Hz, 1H), 4.72 (t, J=8.7Hz, 2H),  
3.23 (t, J=8.7Hz, 2H).

#### 参考例 201

## 4-ベンジル-2-(メトキシメチル)モルフォリン

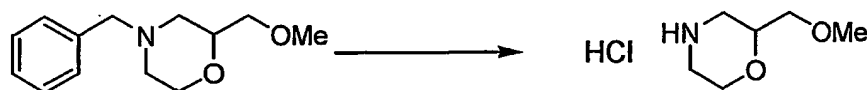


N-ベンジルエタノールアミン (3.77 g) とグリシジルメチルエーテル (22.0 g) を、50℃にて1時間攪拌後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣に濃硫酸 (8.0 ml) を加えた後に、150℃にて30分攪拌した。反応溶液を冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：酢酸エチル/ヘキサン=1/5) で精製し、目的物の混合物 (800 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.32-7.27 (m, 5H), 3.87-3.33 (m, 10H), 2.73 (dt, J=2.0, 11.0Hz, 1H), 2.66 (dq, J=2.0, 11.5Hz, 1H), 2.19 (dt, J=3.0, 11.0Hz, 1H), 1.97 (dd, J=10.5, 11.0Hz, 1H).

## 参考例 202

## 2-(メトキシメチル)モルフォリン塩酸塩



4-ベンジル-2-(メトキシメチル)モルフォリン (800 mg)、5%パラジウム-カーボン (100 mg) の酢酸 (10 ml) 溶液に、水素ガスを充填し、室温にて8時間攪拌した。反応容器内を窒素ガスで置換し、反応溶液をセライトにてろ過した。ろ液に4N塩酸-ジオキサン溶液 (5 ml) を加えた後、室温にて1時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し目的物 (600 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 10.03 (bs, 2H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.60-3.30 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 2H).

## 試験例 1

## リンパ球増殖抑制試験

BALB/cマウスの左右後肢足蹠に、生理食塩水で200 μg/mlに調製したSEBを0.1mlずつ皮下注射した。被験化合物50mg/kgをメチルセルロース (MC) の0.5%

- 5 注射用蒸留水溶液に懸濁して、SEB感作直後から1日1回、連続3日間経口投与した（被験化合物投与群）。また、ブランクとして上記と同量のメチルセルロース（MC）の0.5%注射用蒸留水溶液をSEB感作直後から1日1回、連続3日間経口投与した（MC投与群）。また、最終投与の24時間後に膝窩リンパ節を摘出し、重量を測定した。各被験化合物の活性はリンパ節腫大抑制活性として、以下の式から求めた。その結果を表11に示す。

表 1 1

投与化合物	経口投与量 (mg/kg)	リンパ球増殖抑制率 #
実施例 10 の化合物	50	61.5% (***)
実施例 12 の化合物	50	29.6% (**)
実施例 14 の化合物	50	30.0% (**)
実施例 17 の化合物	50	47.0% (*)
実施例 59 の化合物	50	53.6% (***)
実施例 63 の化合物	50	31.7% (*)
実施例 143 の化合物	50	36.0% (**)

$$\# \text{リンパ球増殖抑制率} = \frac{(\text{MC投与群の値}) - (\text{被験化合物投与群の値})}{(\text{MC投与群の値}) - (\text{未処置動物群の値})} \times 100$$

括弧内は、WelchまたはStudent's t-testによる優位差検定の結果を示す。

- 10 \*: p<0.1; \*\*: p<0.01; \*\*\*: p<0.001.

## 試験例 2

### 潰瘍性大腸炎の抑制

- 15 実験動物としてBALB/cマウスを用いた。2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸処理した卵白アルブミンと完全フロイントアジュバントの乳化液を皮下に感作し、感作の7日後に2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸を直腸内に注入した。0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させた本発明化合物を感作した日から10日間連続経口投与した。対照の群には0.5%メチルセルロース溶液を陽性対照化合物群にはスルファサラジンを感作した日から10日間連続経口投与した。結果は各日の排泄物の性状のスコアのAUCで表12に示す。

表 1 2

287

投与化合物	経口投与量(mg/kg)	動物数	スコア-AUC
対照	—	8	4.1
実施例12の化合物	50	8	1.4
スルファサラジン	200	8	1.5

## 試験例3

実験的アレルギー性脳脊髄炎に対する作用

多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎マウスを用いて本  
 5 発明の化合物の薬効評価を行なった。実験的自己免疫性脳脊髄炎の惹起はTuohy  
 らの方法(J. Immunology, 142: 1523-1527, 1989)を改変して行った。すなわち、  
 7週齢の雌性 SJL/Jマウス（日本チャールスリバー株式会社）の背部皮下に  
 Freund完全アジュバントに混和したPloteolipid protein 139-151ペプチド100 $\mu$   
 gを注射した。症状の重篤さの程度は次の基準に従いスコアで表示した。

- 10 0.5: 尾の軽い麻痺  
 1: 尾の麻痺  
 2: 軽度の後肢の麻痺  
 3: 中度の後肢の麻痺、あるいは軽度の前肢の麻痺  
 4: 完全な後肢の麻痺、あるいは中度の前肢の麻痺  
 15 5: 全身麻痺  
 6: 死亡。

本発明化合物は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、マウスの体重10 g当たり  
 0.1 mlを経口投与した。対照群には0.5%メチルセルロース溶液のみを経口投与し  
 た。投与は感作日から開始し、1日1回、35日間連日実施した。その結果を、  
 20 第1図に示す。

対照群のマウスは実験的自己免疫性脳脊髄を7例中6例発症した。一方、本発  
 明の化合物(50 mg/kg)を投与したマウスは8例中4例が発症した。本発明の化  
 合物の投与により発症率が低減され、症状も軽度であった。

25 図面の簡単な説明

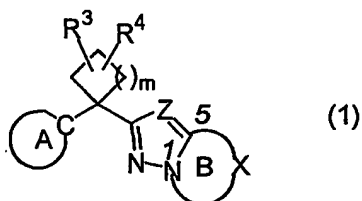
第1図は多発性硬化症の動物モデルである実験的アレルギー性脳脊髄炎マウスを用いて本発明化合物を試験した結果を示すグラフである。

#### 産業上の利用の可能性

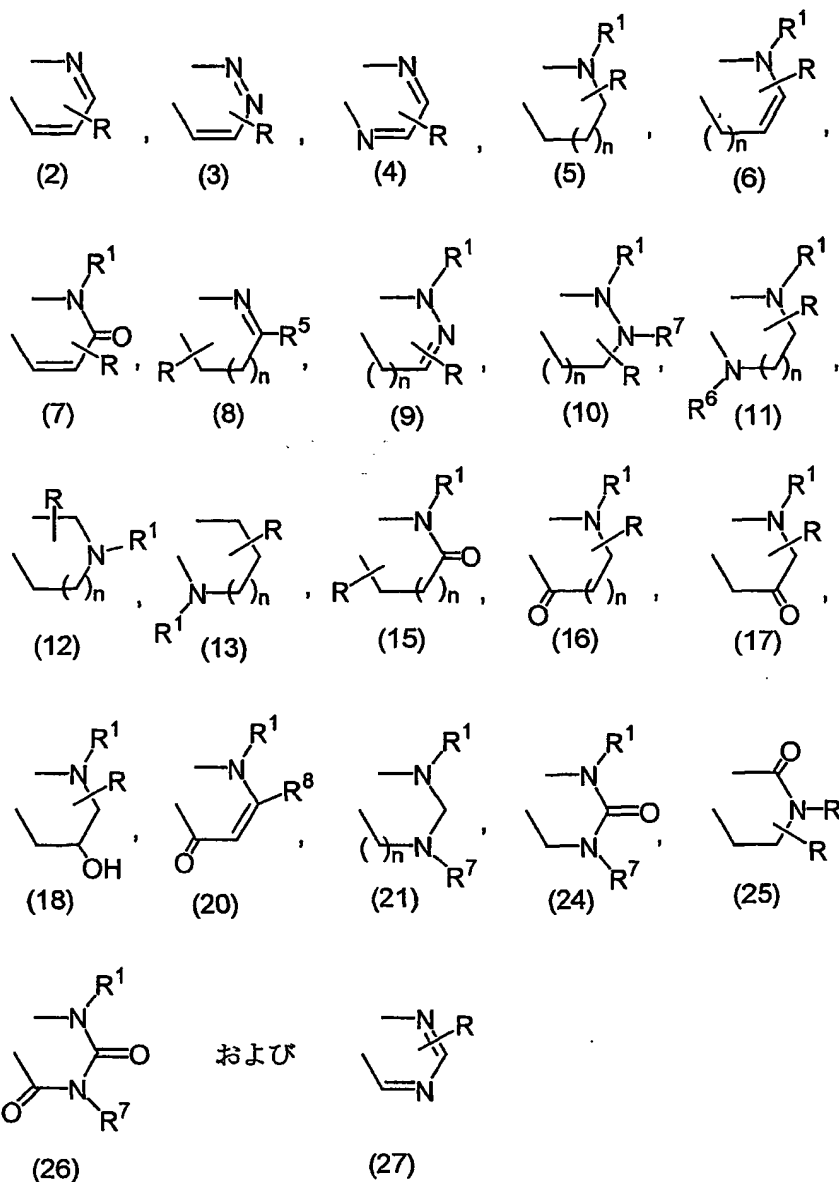
- 5      本発明により、自己免疫疾患等の免疫異常亢進を伴う疾患に対する治療薬・予防薬として有用な、複素環化合物またはその薬学上許容される塩の提供が可能になった。

## 請求の範囲

1. 下記式(1) :



- 5 (式中、 $m$ は0～2の整数を表し、 $X$ は隣接する複素環の1位の窒素原子および5位の炭素原子と共に飽和または不飽和結合を有する複素環 $B$ を形成してなり、該複素環は置換基を有していてもよく、  
 $Z$ は窒素原子、または置換基を有していてもよい炭素原子を表し、  
 $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルコ  
 10 キシ基、または置換もしくは無置換のアルキル基を表し、あるいはこれらが一緒になってオキシ基を形成していてもよく、そして、  
 環 $A$ は置換もしくは無置換の単環式または2環式芳香族炭素環 (aromatic carbocycle) または置換もしくは無置換の5～12員の単環または縮合芳香族複  
 素環 (aromatic heterocycle) を表す。)
- 15 で表される複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。
2. 式(1)において、複素環 $B$ を構成する $X$ が、下記式 :



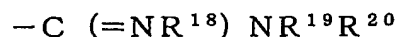
(式中、 $n$ は0～2の整数を表し、

$R^1$ および $R^7$ は同一または異なって、水素原子、 $-R^{15}$ 、 $-COR^{15}$ 、 $-COR^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$

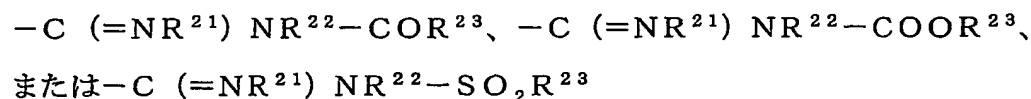
- 5 (但し、 $R^{15}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロ環基を表す。)、  
 $-CONR^{16}R^{17}$



(但し、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表すか、あるいは $R^{16}$ と $R^{17}$ が、一緒になって、置換もしくは無置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)、

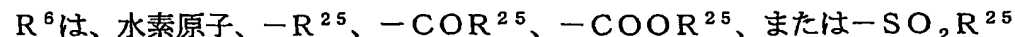


(但し、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表すか、あるいは $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ のうち、任意の2個が一緒になって、置換もしくは無置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)、



(但し、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表し、 $R^{23}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。)を表し、

$R^5$ は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、または置換もしくは無置換のアミノ基を表し、



(但し、 $R^{25}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。)を表し、 $R$ は、水素原子または置換基(但し、該置換基は単一、または同一もしくは異なる複数の置換基を表す。)を表し、そして

R<sup>3</sup>は、水素原子、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のアルキル基、-COOR<sup>15</sup>、または CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>（但し、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は前記と同義である。）を表す。）で表される基のいずれかである、請求項1記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

3. 式(1)において、Zが窒素原子または-CR<sup>2</sup>=（但し、R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、ハロアルキル基、シアノ基、カルボキシ基、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、または1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を表す。）である、請求項1または2に記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

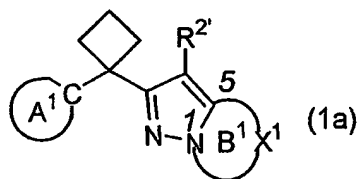
4. 式(1)において、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が水素原子である請求項1～3のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

5. 式(1)において、mが整数1である請求項1～4のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

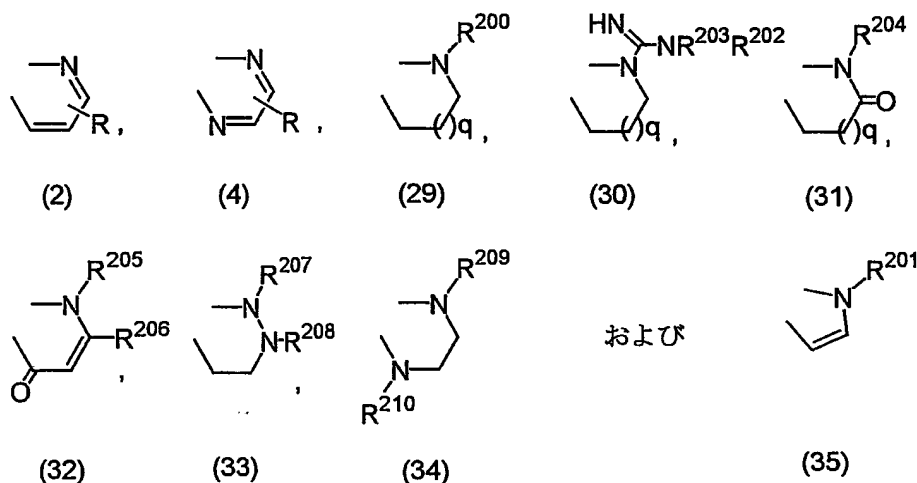
6. 式(1)において、環Aが、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のナフチル基、または1～2個の窒素原子を含んでいてもよい、単環または2環の5～10員の、置換もしくは無置換の芳香族複素環である、請求項1～5のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

7. 式(1)において、Rが水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアルキルカルボニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、または置換もしくは無置換のアミノ基である、請求項2～6のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

8. 下記式(1a)：



(式中、R<sup>2</sup>は水素原子、またはホロゲン原子を表し、そして複素環B<sup>1</sup>を構成するX<sup>1</sup>が、下記式：



- 5 (式中、Rは、水素原子または置換基（但し、該置換基は単一、または同一もしくは異なる複数の置換基を表す。）を表し、qは、0または1の整数を表し、R<sup>200</sup>、R<sup>201</sup>およびR<sup>209</sup>は、水素原子、-R<sup>15'</sup>、-COR<sup>15'</sup>、-COOR<sup>15'</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>15'</sup>（但し、R<sup>15'</sup>は置換もしくは無置換のアルキルを表す。））、または
- 10 -CONR<sup>16'</sup>R<sup>17'</sup>（但し、R<sup>16'</sup>およびR<sup>17'</sup>は、同一または異なって、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、あるいはR<sup>16'</sup>およびR<sup>17'</sup>は、一緒になって5～7員の単環もしくは2環性の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。）を表し、R<sup>202</sup>およびR<sup>203</sup>は、同一または異なって、水素
- 15 原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、あるいはR<sup>202</sup>とR<sup>203</sup>が、一緒になって、ピペリジン、ピロリジン（但し、該ピペリジンおよび該ピロリジンは、水酸基、アルコキシ基、または、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、もしくは炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。））、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または

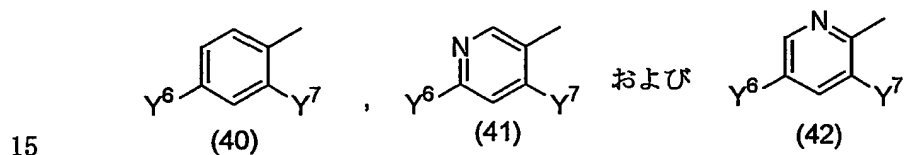
ピペラジン（但し、該ピペラジンの4位の窒素原子は炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、または炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。）を形成していてもよく、

- 5  $R^{204}$ および $R^{205}$ は、水素原子、無置換のアルキル基、または水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルコキシ基、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基もしくはアミノ基で置換された置換アルキル基を表し、

- 10  $R^{206}$ は、カルボキシ基、ハロアルキル基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、または置換基を有していてもよいアルキル基を表し、そして

$R^{207}$ 、 $R^{208}$ および $R^{210}$ は、水素原子、無置換アルキル基、または水酸基もしくはアミノ基置換のアルキル基を表す。）のいずれかを表し、そして

環A<sup>1</sup>は、下記式：



- (式中、Y<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-R^{31}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-SO_2R^{31}$ （但し、 $R^{31}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。）、
- 20  $-NR^{32}R^{33}$ 、または $-CONR^{32}R^{33}$ （但し、 $R^{32}$ および $R^{33}$ は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルキルカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表すか、あるいは $R^{32}$ と $R^{33}$ が一

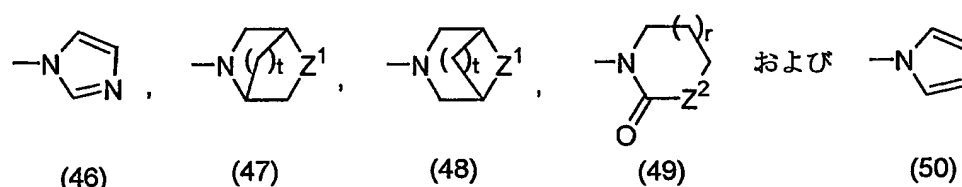
- 25 緒になって、置換もしくは無置換の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。）を表し、

Y<sup>7</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、 $-R^{35}$ 、

—OR<sup>35</sup>、または—SR<sup>35</sup>（但し、R<sup>35</sup>は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルケニル基を表す。）を表す。）のいずれかで示される環を表す。）

5 で表される複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

9. 式(1a)の環A<sup>1</sup>のY<sup>6</sup>において、R<sup>32</sup>とR<sup>33</sup>が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環が、下記式：



(式中、Z<sup>1</sup>は、単結合、メチレン、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—または—NH—を表し、Z<sup>2</sup>は、メチレン、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—または—NH—を表し、rは0～1の整数を表し、tは0～2の整数を表す。) で表されるいずれかの含窒素ヘテロ環であり、  
10 環A<sup>1</sup>のY<sup>6</sup>のR<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、またはR<sup>32</sup>とR<sup>33</sup>が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環が置換されている場合の置換基が、以下の(1)～(6)から選択される1～複数個の基；

(1) 水酸基およびカルボキシ基、

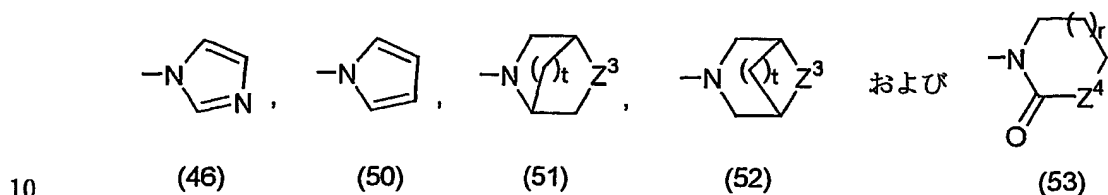
(2) アリール基、ヘテロアリール基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、および  
20 シクロアルキルアミノ基

(但し、この群の基は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ基、アルキルカルバモイル基または下記(3)のアミノ基で置換されていてもよい。)、

(3) アミノ基

25 (但し、この基は、アリール基、ヘテロアリール基（該アリール基およびヘテロアリール基は水酸基、カルボキシ基、またはアルキル基で置換されていてもよ

い。)、1~2個の炭素数1~4のアルキル基、炭素数2~4のアルキルカルボ  
 ニル基、炭素数2~4のアルコキシカルボニル基、炭素数1~4のアルキルス  
 ホニル基で置換されていてもよく、該アルキル基、該アルキルカルボニル基、該  
 アルコキシカルボニル基、および該アルキルスルホニル基はアルコキシ基、カル  
 ボキシ基、アルコキシカルボニル基、1~2個の炭素数1~4のアルキル基で置  
 換されていてもよいアミノ基、1~2個の炭素数1~4のアルキル基で置換され  
 ていてもよいカルバモイル基、1~2個の炭素数1~4のアルキル基で置換され  
 ていてもよいスルファモイル基で置換されていてもよく、あるいは該アミノ基の  
 2個の置換基が結合して下記式:

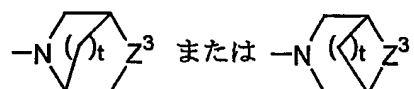


(式中、 $Z^3$ は、単結合、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ ま  
 たは $-NR^{36}-$ を表し、 $Z^4$ は、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ ま  
 たは $-NR^{36}-$  (但し、 $R^{36}$ は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、  
 炭素数2~4のアルキルカルボニル基、炭素数2~4のアルコキシカルボニル基、  
 または炭素数1~4のアルキルスルホニル基 (但し、該アルキル基、該アルキル  
 カルボニル基、該アルキルスルホニル基、または該アルコキシカルボニル基は、  
 水酸基、カルボキシ基、1~2個の炭素数1~4のアルキル基で置換されてい  
 てもよいカルバモイル基、1~2個の炭素数1~4のアルキル基で置換されてい  
 てもよいアミノ基を表す。)を表す。)を表し、 $r$ および $t$ は前記と同義であり、  
 環上の任意の炭素原子は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~4のアルキル基、  
 炭素数1~4のアルコキシ基、1~2個の炭素数1~4のアルキル基で置換され  
 ていてもよいカルバモイル基、アミノ基 (但し、該アミノ基は炭素数1~4の  
 アルキル基、炭素数2~4のアルキルカルボニル基、または炭素数1~4のアル  
 キルスルホニル基で置換されていてもよい。) 、炭素数1~4のアルキル基 (但し、  
 該アルキル基は水酸基、炭素数1~4のアルコキシ基、または炭素数1~4の  
 アルキル基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい。)、

で表されるいずれかの含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。）、

(4) カルバモイル基

(但し、この基は、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよく、該アルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、または前記(3)のアミノ基で置換されていてもよく、あるいは該アミノ基の2個の置換基が結合して、下記式：



(51)

(52)

(式中、 $\text{Z}^3$ および $t$ は前記と同義であり、該環上の任意の炭素原子は、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、アミノ基(但し、該アミノ基は炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、または炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。)、炭素数1～4のアルキル基

(但し、該アルキル基は水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。)

で置換されていてもよい。)で表される含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)、

(5) 炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、および炭素数1～4のアルキルスルホニル基

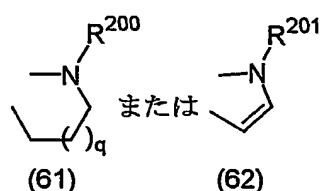
(但し、この群の基は、水酸基、アミノ基(但し、該アミノ基は前記(3)におけるアミノ基と同義である。)、カルバモイル基(但し、該カルバモイル基は前記(4)におけるカルバモイル基と同義である。)、アルコキシ基、アリール基、またはヘテロアリール基(但し、該アリール基および該ヘテロアリール基は前記(2)におけるアリール基およびヘテロアリール基と同義である。)で置換されていてもよい。)、

(6)  $\text{R}^{32}$ と $\text{R}^{33}$ が一緒になって形成するヘテロ環の同一炭素原子上の2個の置換基が一緒になって、オキシ基で置換されていてもよい窒素原子を含んでいて

もよい5～6員のスピロ環を形成していてもよい、  
であり、それぞれ任意の炭素原子もしくは窒素原子に置換していてもよく、  
そして

- 環A<sup>1</sup>のY<sup>7</sup>のR<sup>35</sup>が置換されている場合の置換基が、ハロゲン原子、水酸基、  
5 カルボキシ基、アルコキシ基、または置換もしくは無置換のアミノ基（但し、該  
アミノ基は、炭素数1～3のアルキル基、炭素数2～3のアルキルカルボニル基、  
炭素数2～3のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルスルホニル基  
で置換されていてもよく、あるいは該アミノ基の2個の置換基が一緒になって、  
ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、1-オキソチオモルホ  
10 リン、1, 1-ジオキソチオモルホリン、またはピペラジン（但し、該ピペラジ  
ンの4位の窒素原子は、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルキルカ  
ルボニル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキル  
基で置換されていてもよいカルバモイル基、または炭素数1～4のアルキルス  
ルホニル基で置換されていてもよい。）を形成していてもよい、である請求項8記  
15 載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

10. 式(1a)においてX<sup>1</sup>が、下記式：



(式中、q、R<sup>200</sup>およびR<sup>201</sup>は前記と同義である。)

- を表し、該R<sup>200</sup>およびR<sup>201</sup>中、R<sup>15'</sup>、R<sup>16'</sup>、R<sup>17'</sup>における置換アルキル基  
20 の置換基が、以下の(1)～(5)；

- (1) 水酸基およびカルボキシ基、
- (2) アミノ基

- (但し、このアミノ基は、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキル  
カルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキ  
25 ルスルホニル基（この群の基は、水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、カルボ  
キシ基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカル



ボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、または、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。)、または1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよく、

5   あるいは該アミノ基の2個の置換基が一緒になって5～7員の含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、該含窒素ヘテロ環が置換もしくは無置換のピペリジン、置換もしくは無置換のピロリジン(但し、該ピペリジンおよび該ピロリジンは、水酸基、アルコキシ基、または、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、もしくは炭素数1～4のアルキルスルホニル基で置換されて

10   いてもよいアミノ基で置換されていてもよい。)、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または、置換もしくは無置換のピペラジン(該ピペラジンの4位の窒素原子は、炭素数1～4のアルキル基(該アルキル基は水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、または炭素数1～4のアルキル

15   基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。)、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。))である。)、

(3) カルバモイル基およびスルファモイル基

20   (但し、この群の基は、1～2個のアルキル基(この群の基は、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、または、1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。))で置換されていてもよく、あるいはカルバモイル基の2個の置換基が一緒になって、5～7員の含窒素ヘテロ環

25   を形成していてもよく、該含窒素ヘテロ環は、前記(2)における含窒素ヘテロ環と同義である。)、

(4) アリール基、ヘテロアリール基、アリールカルボニル基およびヘテロアリールカルボニル基

(但し、この群の基は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、アルキル基(該

アルキル基は、水酸基、カルボキシ基、または1～2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい。)、または前記(2)のアミノ基で置換されていてもよい。)、

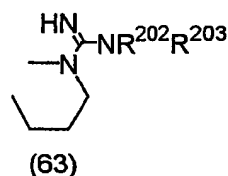
- 5 (5) アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、およびアルコシカルボニル基

(但し、この群の基は、水酸基、カルボキシ基、アルキルスルホニル基、前記(2)の基、前記(3)の基、または前記(4)の基で置換されていてもよい。)、

から選択される1～複数個の基であり、そして

- 10 R<sup>16'</sup>およびR<sup>17'</sup>が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環が前記(2)におけるアミノ基の2個の置換基が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環と同義である、請求項8記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

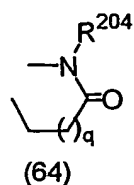
11. 式(1a)においてX<sup>1</sup>が、下記式:



- 15 (式中、R<sup>202</sup>およびR<sup>203</sup>は前記と同義である。)

を表し、該R<sup>202</sup>およびR<sup>203</sup>中における置換アルキル基の置換基は前項におけるR<sup>15'</sup>の置換基と同義である請求項8記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。

12. 式(1a)においてX<sup>1</sup>が、下記式:



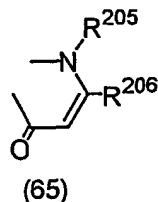
20

(式中、qおよびR<sup>204</sup>は前記と同義である。)

を表し、該R<sup>204</sup>がアミノ基置換アルキル基で表される場合、該アミノ基が請求項10における(2)のアミノ基と同義である請求項8記載の複素環化合物、ま

たはその薬学上許容される塩。

13. 式(1a)において $X^1$ が、下記式：



(式中、 $R^{205}$ および $R^{206}$ は前記と同義である。)

- 5      を表し、 $R^{205}$ がアミノ基置換アルキル基で表される場合、該アミノ基が、請求項10における(2)のアミノ基と同義であり、  
 $R^{206}$ が置換基を有していてもよいカルバモイル基で表される場合、該カルバモイル基が、請求項10における(3)のカルバモイル基と同義であり、  
 $R^{206}$ が置換基を有していてもよいアルキル基で表される場合、該置換基が、以  
10      下の(6)～(11)；  
         (6) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、およびアルコキシ基、  
         (7) ヘテロアリールオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリール基、およびアリール基  
15      (但し、この群の基は、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、またはアルキル基(但し、該アルキル基は水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。)で置換されていてもよい。)、  
20      (8) カルバモイル基  
         (但し、この基は請求項10における(3)のカルバモイル基と同義である。)、  
         (9) グアニジノ基  
         (但し、この基は置換されていてもよく、該置換基としては、前記(2)におけるアミノ基の置換基と同じものが挙げられ、該置換基の任意の2個が一緒になつて置換もしくは無置換の5～7員の含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。)、  
25

## (10) アミノ基

(但し、この基は、以下の(a)～(d)；

(a) 1～2個の炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、および炭素数1～4のアルキル  
5 スルホニル基

(但し、この群の基は、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、請求項10における(2)のアミノ基と同義である。）、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基で置換されていてもよい。）、

(b) シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基

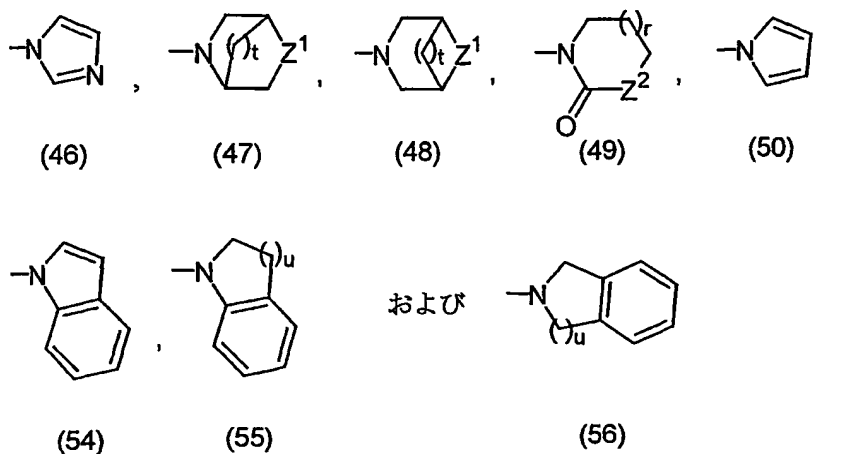
(但し、該シクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基は、カルボキシ基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、またはアルキル基（但し、該アルキル基は水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい。）、炭素数2～4のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数1～4のアルキルスルホニルアミノ基、炭素数2～4のアルコキシカルボニルアミノ基で置換されていてもよい。）、

(c) ヘテロアリール基、アリール基、アリールカルボニル基、およびヘテロアリールカルボニル基

(但し、この群の基は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、または請求項10における(2)のアミノ基で置換されていてもよい。）、

(d) 1～2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、  
25 から選択される1～複数個の基で置換されていてもよい。）、

(11) 下記の式：



(式中、 $Z^1$ は、単結合、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、  
 または $-NH-$ を表し、 $Z^2$ は、メチレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、  
 または $-NH-$ を表し、 $r$ は0～1の整数を表し、 $t$ は0～2の整数を表し、  
 5 そして $u$ は1～2の整数を表す。)

で表される、置換もしくは無置換の5～10員の単環もしくは2環の含窒素ヘテロ環基

(但し、該含窒素ヘテロ環基は、以下の(e)～(j)；

(e) 水酸基、カルボキシ基、およびシアノ基、

10 (f) アリール基、ヘテロアリール基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、アリールオキシ基、およびヘテロアリールオキシ基

(但し、この群の基は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、または請求項10における(2)のアミノ基で置換されていてもよい。)、

(g) アミノ基

15 (但し、この基は請求項10における(2)のアミノ基と同義である。)、

(h) カルバモイル基

(但し、この基は請求項10における(3)のカルバモイル基と同義である。)、

20 (i) 炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルキルカルボニル基、炭素数2～4のアルコキシカルボニル基、および炭素数1～4のアルキルスルホニル基

(但し、この群の基は、カルボキシ基、アミノ基(但し、該アミノ基は請求項10における(2)におけるアミノ基と同義である。)、カルバモイル基(但し、

該カルバモイル基は請求項 10 における (3) のカルバモイル基と同義である。)、アリール基 (但し、該アリール基は前記 (f) におけるアリール基と同義である。)、で置換されていてもよく、それぞれ任意の炭素原子もしくは窒素原子に置換していてもよい)、

5 (j) シクロアルキル基、およびヘテロシクロアルキル基

(但し、この群の基は、カルボキシ基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、1～2 個の炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2 個の炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキル基 (但し、該アルキル基は水酸基、カルボキシ基、1～2 個の炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換されて

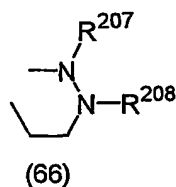
10 いてもよい。)、炭素数 2～4 のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数 1～4 のアルキルスルホニルアミノ基、または炭素数 2～4 のアルコキシカルボニルアミノ基で置換されていてもよい。)、

から選択される 1～複数個の基で置換されていてもよく、それぞれ任意の炭素原子もしくは窒素原子に置換していてもよい。)

15

から選択される 1～複数個の基で置換される基である、請求項 8 記載の複素環化合物または、その薬学上許容される塩。

14. 式 (1 a) において  $X^1$  が、下記式:

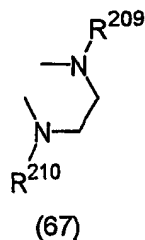


20 (式中、 $R^{207}$  および  $R^{208}$  は前記と同義である。)

を表し、該  $R^{207}$  および  $R^{208}$  において、アミノ基置換アルキル基の該アミノ基が炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 2～4 のアルキルカルボニル基、炭素数 2～4 のアルコキシカルボニル基、または炭素数 1～4 のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい、請求項 8 記載の複素環化合物、またはその薬学上許容さ

25 れる塩。

15. 式 (1 a) において  $X^1$  が、下記式:

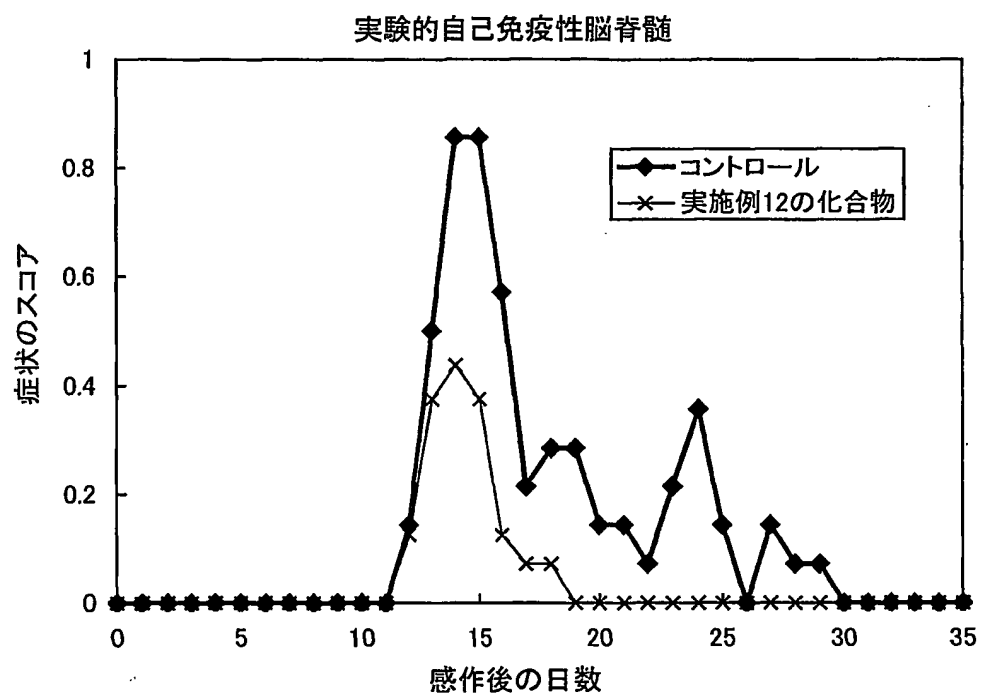


(式中、R<sup>209</sup>およびR<sup>210</sup>は前記と同義である。)

- を表し、該R<sup>209</sup>中、R<sup>15'</sup>、R<sup>16'</sup>、R<sup>17'</sup>における置換アルキル基の置換基、およびR<sup>16'</sup>とR<sup>17'</sup>が一緒になって形成する含窒素ヘテロ環が、請求項10におけるR<sup>200</sup>におけるものと同義であり、R<sup>210</sup>において、アミノ基置換アルキル基の該アミノ基が請求項14のR<sup>207</sup>におけるものと同義である、請求項8記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩。
- 5 16. 請求項1～15のいずれか記載複素環化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分とする医薬組成物。
- 10 17. 請求項1～15のいずれか記載の複素環化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分とする自己免疫疾患治療剤、予防剤、または進行防止剤。

1/1

第1図





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06769

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/4188, 31/519, 31/53, 31/5377, 31/551,  
31/541, A61P1/00, 1/16, 3/10, 7/00, 7/06, 11/02, 13/12, 17/06, 19/02,  
21/04, 29/00, 37/00, 37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/4188, 31/519, 31/53, 31/5377, 31/551,  
31/541, A61P1/00, 1/16, 3/10, 7/00, 7/06, 11/02, 13/12, 17/06, 19/02,  
21/04, 29/00, 37/00, 37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-139575 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 May, 2001 (22.05.01), Claims; page 13, left column, line 29 to right column, line 19; refer to example 4 on page 47 (Family: none)	1-17
A	US 5624931 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 April, 1997 (29.04.97), Claims; column 35, line 57 to column 36, line 25 & EP 531901 A3 & JP 7-252256 A	1-17
A	US 6060478 A (Dupont Pharmaceuticals), 09 May, 2000 (09.05.00), Claims; column 109; example 597 & EP 915880 A1 & JP 2002-513382 A	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 September, 2002 (02.09.02)

Date of mailing of the international search report  
17 September, 2002 (17.09.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06769

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-12673 A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 January, 1996 (16.01.96), Claims; refer to compounds shown on pages 8 to 16 (Family: none)	1-17

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/4188, 31/519, 31/53, 31/5377, 31/551, 31/541, A61P1/00, 1/16, 3/10, 7/00, 7/06, 11/02, 13/12, 17/06, 19/02, 21/04, 29/00, 37/00, 37/08

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/4188, 31/519, 31/53, 31/5377, 31/551, 31/541, A61P1/00, 1/16, 3/10, 7/00, 7/06, 11/02, 13/12, 17/06, 19/02, 21/04, 29/00, 37/00, 37/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-139575 A (藤沢薬品工業株式会社) 2001.05.22 請求の範囲、第13頁左欄第29行~右欄第19行、第47頁の実 施例4等を参照。 (ファミリーなし)	1-17
A	US 5624931 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1997.04.29 請求の範囲、第35欄第57行~第36欄第25行等を参照。 &EP 531901 A3 &JP 7-252256 A	1-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.09.02

国際調査報告の発送日

17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榊原 貴子



4P

3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6060478 A (DUPONT PHARMACEUTICALS) 2000.05.09 請求の範囲、第109欄のEx. 597等を参照。 &EP 915880 A1 &JP 2002-513382 A	1-17
A	JP 8-12673 A (杏林製薬株式会社) 1996.01.16 請求の範囲、第8～16頁に記載の化合物等を参照。 (ファミリーなし)	1-17